

Doce mujeres en la biomedicina del siglo XX

Coordinadora: Roser Gonzàlez-Duarte

CUADERNOS DE LA FUNDACIÓN DR. ANTONIO ESTEVE **Nº 13**

Doce mujeres en la biomedicina del siglo XX

Coordinadora: Roser González-Duarte





Este cuaderno refleja una de las colaboraciones entre la Fundación Dr. Antonio Esteve y el Instituto de Cultura del Ayuntamiento de Barcelona dentro del marco *Barcelona Ciència 2007*, con la voluntad de contribuir a la difusión de la cultura científica entre la sociedad. Se pretende promocionar, tal como desea esta iniciativa, una ciudadanía más activa y con más capacidad de decisión ante los nuevos retos científicos, médicos y tecnológicos, además de estimular la comunicación y la discusión científica.

La presente edición recoge la opinión de los correspondientes autores, por lo que la Fundación Dr. Antonio Esteve no se hace necesariamente partícipe de su contenido.

©2007, Fundación Dr. Antonio Esteve
Llobet i Vall-Llosera 2. E-08032 Barcelona
Teléfono: 93 433 53 20; fax: 93 450 48 99
Dirección electrónica: fundacion@esteve.org
<http://www.esteve.org>

Depósito legal: B-48.339-07
ISBN: 978-84-935465-9-5

La Fundación Dr. Antonio Esteve contempla como objetivo prioritario el estímulo del progreso de la terapéutica por medio de la comunicación y la discusión científica.

La Fundación quiere promover la cooperación internacional en la investigación farmacoterapéutica y, a tal fin, organiza reuniones internacionales multidisciplinarias donde grupos reducidos de investigadores discuten los resultados de sus trabajos. Estas discusiones se recogen en las publicaciones de los *Esteve Foundation Symposia*.

Otras actividades de la Fundación Dr. Antonio Esteve incluyen la organización de reuniones dedicadas a la discusión de problemas de alcance más local y publicadas en el formato de las Monografías Dr. Antonio Esteve. La Fundación participa también en conferencias, seminarios, cursos y otras formas de apoyo a las ciencias médicas, farmacéuticas y biológicas, y con carácter bienal concede un premio al mejor artículo publicado por un autor español dentro del área de la farmacoterapia.

Entre otras publicaciones cabe destacar la serie *Pharmacotherapy Revisited: An Esteve Foundation Series*, en la cual en diferentes volúmenes se recopilan, en edición facsímil, los principales artículos que sentaron las bases de una determinada disciplina. Más recientemente se inició una nueva serie de publicaciones, entre las que se incluye este libro, que se conoce como *Cuadernos de la Fundación Dr. Antonio Esteve*.

Índice

Prólogo	
Roser Gonzàlez-Duarte	VII
Elizabeth Helen Blackburn	
Diogo Lopes de Oliveira	1
Gerty Theresa Cori	
Marta Giralt Oms	5
Gertrude Belle Elion	
Laia Rosich Moya y Fèlix Bosch Llonch	13
Rosalind Franklin	
Roser Gonzàlez-Duarte	19
Dorothy Hodgkin	
Jordi Benach Andreu	25
Rita Levi-Montalcini	
Pol Morales Vidal	33
Barbara McClintock	
Roser Gonzàlez-Duarte	39
Elizabeth Fondal Neufeld	
Gemma Marfany Nadal	45
Christiane Nüsslein-Volhard	
Jaume Baguñà Monjo	49
Janet Rowley	
Gemma Marfany Nadal	55
Helen Brooke Taussig	
Jon Permanyer Ugartemendia	61
Rosalyn Yalow	
Neus Cols Coll	67

Prólogo

Presentamos a continuación, por iniciativa de la Fundación Dr. Antonio Esteve, la contribución científica de doce investigadoras brillantes que han destacado por sus aportaciones a la biomedicina del siglo XX. Agradecemos el apoyo de la Fundación y la oportunidad que nos brinda para presentar a unas científicas extraordinarias. No sólo nos ha interesado subrayar sus descubrimientos en el mundo científico del momento sino también destacar la receptividad de los investigadores frente a sus logros y valorar los costes de su vocación científica. No hay duda sobre la calidad de sus aportaciones biomédicas, todas de primer nivel, lo que demuestra que la inteligencia, la capacidad de abstracción, la perseverancia y la imaginación, cualidades imprescindibles en un buen científico, y a menudo cuestionadas en las mujeres, no son prerrogativas exclusivas del género masculino.

Es frecuente que los descubrimientos científicos contradigan hipótesis defendidas por colectivos que se muestran reacios a aceptar la novedad. Ante un nuevo concepto, el desprecio y el rechazo han sido ingredientes frecuentes en la historia de la ciencia. Sin embargo, después de conocer de cerca los logros intelectuales de estas mujeres se perciben juicios que implican un olvido injusto o valoraciones con una cota de agresividad superior a la usual, adobada con comentarios personales despreciativos. Algo impensable si el autor hubiera sido un hombre.

En la vida de casi todas estas científicas destacan la durísima discriminación que tienen que vencer para ingresar en la universidad y lograr el reconocimiento como buenas alumnas y excelentes investigadoras. Sorprende además la fra-

gilidad de las posiciones alcanzadas cuando ya han realizado un excelente trabajo, como si el éxito conseguido después de un gran esfuerzo no pudiera cristalizar consolidando un nivel profesional. Éste es otro factor diferencial con respecto a los científicos (en masculino), que acceden y mantienen las cotas de éxito con más facilidad y no han de reiniciar repetidamente su carrera científica. Además, las situaciones adversas que se crean en el contexto profesional casi nunca se resuelven a favor de la mujer, probablemente por su menor presencia institucional y por la falta de apoyo de los directores y responsables científicos y académicos.

Todas estas mujeres científicas han destacado por un conjunto de cualidades intelectuales sencillamente extraordinarias, que ya se manifestaron en las etapas escolares y no merecieron siquiera un apoyo familiar incondicional y decidido. De hecho, frente a esta dosis de talento que reclama estudios universitarios, a menudo la familia desempeña un papel disuasor, actitud que pone a prueba la voluntad inquebrantable y apasionada de las futuras investigadoras y conduce a un compromiso vital muy elevado.

El análisis de las vidas de estas investigadoras ofrece además otros aspectos enriquecedores. Subyace a su actividad profesional una actitud de autoexigencia, honestidad y proyección social que sobrepasa el valor del ego intelectual. En ningún caso podemos afirmar que los premios recibidos las hayan alejado de la realidad o encumbrado en la cima de la vanidad y la auto-complacencia. Al contrario, el reconocimiento a menudo ha sido utilizado para proyectar los beneficios sobre los demás.

Finalmente, queremos explicitar que para esta publicación, una vez elegidos los nombres de las científicas “modelo”, los autores y autoras han gozado de libertad total para valorar los descubrimientos y explicar los momentos cumbre de sus vidas. Además, hemos dejado a su elección la introducción de una bibliografía recomendada a los lectores, el tipo y la longitud de ésta. Por último, recogiendo sus comentarios hemos

de confesar que su admiración por el “modelo” ha crecido después de escribir el artículo y que sus vidas les han emocionado. Han contemplado de cerca heroínas que conmueven por su calidad, autenticidad y austeridad, modelos que perduran y sobreviven al avance de la ciencia.

Roser González-Duarte
Barcelona, septiembre de 2007

Elizabeth Helen Blackburn: el camino al telómero

Diogo Lopes de Oliveira

Máster en Comunicación Científica, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona

“¡Esta chica llegará lejos!”

Palabras de un profesor en una escuela rural inglesa,
a E.H. Blackburn cuando tenía 6 años

A lo largo de sus 37 años de investigación, la doctora Elizabeth H. Blackburn ha aportado conocimientos clave sobre la estructura y el comportamiento de los cromosomas y ha abierto nuevas perspectivas para futuras investigaciones sobre este tema. Sus contribuciones a la biomedicina no sólo son muy relevantes en el contexto básico de la multiplicación celular sino que tienen implicaciones claras en el campo de la biomedicina actual.

Elizabeth H. Blackburn estudia la morfología cromosómica y define la estructura de los telómeros. Se trata de unas estructuras especializadas en los extremos de los cromosomas eucariotas que, además de realizar numerosas funciones relacionadas con el control de la división celular, son necesarias para mantener su integridad y estabilidad. Los telómeros están formados por secuencias repetidas de DNA y su presencia permite evitar la pérdida de información genética durante la replicación. Sin los telómeros los cromosomas tienen tendencia a desnaturalizarse y los mecanismos de reparación del DNA generan reordenaciones cromosómicas por fusión de los extremos.

Las aportaciones de la doctora Blackburn al proceso de control de la división celular han abierto nuevas perspectivas en el campo de la gerontología y en el del cáncer. Los telómeros se acortan durante cada división celular porque la síntesis de las enzimas que codifican su extensión, las telomerasas, está reprimida en la mayoría de las células, con la notable excepción de las

células troncales (*stem cells*). Por otra parte, es altamente interesante el hecho de que la inmensa mayoría de las células cancerosas disponen de mecanismos que les permiten conservar intacta la longitud de los telómeros, lo que facilita su multiplicación indefinida. Disponemos ya de evidencias a favor de que la extensión de los telómeros puede ser clave en el proceso del envejecimiento y el tratamiento del cáncer.

Importantes compañeros en el largo camino profesional de Elizabeth H. Blackburn fueron John Gall, Jack W. Szostak y Carol Greider, no sólo colegas en el estudio de la función y regulación de los telómeros sino científicos con grandes cualidades profesionales y humanas. Por esta labor de investigación les concedieron el *Lasker Award* de Investigación Médica Básica 2006, uno de los más prestigiosos premios científicos que se otorga en reconocimiento al trabajo de una persona o equipo por su labor investigadora. De alguna manera, la trayectoria de esta investigación queda reflejada en el artículo *Telomeres and telomerase: The path from maize, Tetrahymena and yeast to human cancer and aging*, publicado en la revista *Nature Medicine* en octubre de 2006.

Elizabeth: la niña curiosa

Hija única de una pareja de médicos, Harold y Marcia Blackburn, Elizabeth Helen Blackburn nació el 26 de noviembre de 1948 en Hobart,

capital y principal ciudad de la isla de Tasmania, situada a 200 km del macizo continental australiano. Desde muy pequeña se interesó por la biología. Su curiosidad era apreciable en su inocente exploración del mundo que la rodeaba. Ella misma manoseaba medusas venenosas en la playa y hormigas punzantes. Este deseo de vivir experiencias con la naturaleza habría de llevarla a seguir el camino de las ciencias biológicas.

En la escuela secundaria tuvo sus primeros contactos con ideas que hacían referencia a la bioquímica y a las moléculas de la vida. Sus propias lecturas personales –no los trabajos de la escuela– hicieron que la joven aspirante a bióloga se percatara de que comprendiendo el funcionamiento de las moléculas en los organismos era posible comprender la biología de una manera más amplia.

“Fui muy afortunada de que se me dieran las circunstancias de transmutar ese entusiasmo infantil en una pasión de toda la vida por hacer ciencia. Desearía que todo el mundo tuviera tan buena fortuna”, presume humildemente esta investigadora sobre las bases que la prepararon para tomar el rumbo de la ciencia y su éxito en ella.

El camino

Toda caminata comienza con el primer paso. Para Elizabeth lo supuso su entrada en la Universidad de Melbourne, en Australia, donde su educación superior formal fue el primer impulso en su carrera investigadora. En 1970, con tan sólo 22 años, recibió el título de *Bachelor of Science* de esta institución, una de las más respetadas del mundo, con fuerte tradición en biomedicina y de la cual, dos años más tarde, en 1972, recibió también el título de *Master of Science*.

En 1975, ya en la Universidad de Cambridge, en Inglaterra, Elizabeth obtuvo el título de Doctora en Biología Molecular por su trabajo sobre la secuenciación de ácidos nucleicos. Posteriormente identificó la estructura de los telómeros en una estancia posdoctoral de tres años en la Universidad de Yale.

Investigaciones previas sobre los telómeros

En la década de 1930, Barbara McClintock y Hermann Muller infirieron, independientemente, que las regiones terminales naturales de los cromosomas mostraban características especiales. Hipotetizaron que existían unas estructuras protectoras que aseguraban la replicación adecuada de los cromosomas durante la división celular e impedían que éstos se unieran de manera inapropiada. Muller creyó que los telómeros –del griego *telos* (fin) y *meros* (parte o segmento)– estaban formados por una estructura distinta del resto de los cromosomas. Sin embargo, la función de esta singular estructura era totalmente desconocida.

En 1972, James Watson supuso que los organismos con cromosomas lineales necesitan un mecanismo especial que garantice la integridad de las regiones cromosómicas terminales durante la replicación. Esta teoría llegó a conocerse como “el dilema de replicación de las regiones terminales de los cromosomas”. En paralelo, Alexey Olovnikov sugirió que la pérdida gradual de los extremos de los cromosomas conduciría al envejecimiento o a un estado en que las células no podrían dividirse ni desarrollar sus funciones normales, y se induciría la muerte celular. Aun cuando los científicos discutieron las posibles soluciones a estos dilemas, no tuvieron medios para poner a prueba sus ideas.

Cómplices y colegas

Para obtener el éxito en la investigación científica es necesario encontrar las personas correctas en el momento justo. En ese sentido, quizás la época clave para la producción científica de Elizabeth H. Blackburn se dio en su etapa de investigadora posdoctoral en el equipo de Joseph Gall, en la Universidad de Yale, Estados Unidos. Ambos decidieron centrar sus estudios en un protozoo ciliado, *Tetrahymena thermophila*, un pequeño organismo que acababa de ser descubierto por el profesor Gall como ideal para el análisis cromosómico debido a su rápido crecimiento y al gran número de “minicromosomas” lineales que posee.

Gall y Blackburn focalizaron sus esfuerzos en la estructura de los telómeros de los cromosomas lineales de *Tetrahymena thermophila*. Así, mediante sus análisis en el laboratorio, la intención de la investigadora Blackburn era establecer patrones de estructura del DNA. Después de exhaustivas pruebas, su primer descubrimiento fue una secuencia corta repetida, o sea, “bloques” de bases de 20 a 70 nucleótidos de longitud. Lo que para Joseph Gall en un principio parecía un hallazgo sin importancia se convirtió en un interesante descubrimiento, ya que este fenómeno ocurre en todos los organismos, incluidos, por supuesto, los seres humanos.

En junio de 1980, cuando disponía ya de un laboratorio propio en la Universidad de California, en Berkeley, la doctora Blackburn conoció durante una conferencia sobre ácidos nucleicos al que sería otro importante científico en el desarrollo de sus investigaciones: Jack W. Szostak, un reconocido experto en genética de levaduras, de la Harvard Medical School. Decidieron unir sus conocimientos sobre *Tetrahymena*, estudiar el comportamiento de los telómeros y extenderlo a otros organismos más complejos, como las levaduras.

Ambos científicos predijeron la existencia de la telomerasa, enzima que participa en la replicación de los telómeros. Szostak sabía que los fragmentos de DNA lineales de la levadura tendían a insertarse en un lugar cromosómico; si no lo hacían eran destruidos por enzimas celulares, presumiblemente porque se comportan como si fueran el resultado de fracturas aleatorias. Las secuencias de DNA repetido de *Tetrahymena* añadidas a las regiones terminales de los cromosomas de levadura evitaban la degradación de éstas. Es importante destacar el éxito de este experimento, más allá de la diferencia evolutiva entre los dos organismos. Los telómeros de *Tetrahymena* protegían a los cromosomas de levadura y mantenían su integridad.

Los investigadores identificaron más tarde que las secuencias de DNA que se unían a los cromosomas de levaduras y los protegían eran repeticiones cortas de DNA. Además, observaron que los telómeros no actuaban como plantillas para la producción de secuencias teloméricas adicionales. Ello, junto con la variada canti-

dad de repeticiones, llevó a Blackburn y Szostak a especular que una enzima especial añadía secuencias a los telómeros.

Otro elemento clave para el desarrollo de sus tareas de investigación se dio al establecer contacto con la entonces estudiante universitaria Carol Greider. Ambas se conocieron en la Universidad de Berkeley. Según Greider, fue durante la entrevista de trabajo con la doctora Blackburn cuando decidió estudiar biología molecular. Bajo la dirección de Blackburn, Greider se dedicó a estudiar la telomerasa de *Tetrahymena*, ya que si contenía muchos telómeros debería sintetizar también cantidades importantes de esta enzima.

En Navidad de 1984, Greider descubrió que al añadir un extracto celular de *Tetrahymena* a una solución que contenía nucleótidos y fracciones de los telómeros se generaba precisamente el patrón de DNA predicho para una enzima que añadiera uno tras otro los bloques de seis nucleótidos que formaban la repetición. Blackburn y Greider llamaron a la enzima “telomerasa”. El siguiente reto de Blackburn y Greider fue descubrir cómo se producía la síntesis. Postularon que la enzima responsable contenía una subunidad de DNA o RNA que servía como molde. Además, observaron que la adición de una ribonucleasa inactivaba a esta enzima, por lo que concluyeron que el RNA desempeñaba un papel crucial. Greider, entonces, purificó el complejo enzimático al que denominaron telomerasa, y demostraron que está formado por RNA y proteína. El descubrimiento marcó un hito para los biólogos de todo el mundo y permitió a los investigadores crear telómeros artificiales para estudiar el control de la replicación celular.

Lasker Award 2006

El *Albert Lasker Award 2006* de Investigación Médica Básica fue otorgado a Elizabeth H. Blackburn, Carol W. Greider y Jack W. Szostak, según la propia Fundación que lo patrocina, por la predicción y el descubrimiento de la telomerasa, un complejo enzimático formado por RNA y proteína, necesario para la correcta replicación de los terminales cromosómicos y para la protección y el mantenimiento de la integridad del genoma.

Con esta distinción se rinde honor a tres científicos que describieron la reacción bioquímica que garantiza la estabilidad y la viabilidad de los cromosomas. El trabajo aclaró que los telómeros desempeñan no sólo un papel clave en la viabilidad cromosómica sino que sirven como un reloj mitótico para regular el número de divisiones celulares.

Elizabeth: mujer y científica

Para Elizabeth H. Blackburn la plenitud no significa solamente la dedicación a la investigación y la carrera científica. En su artículo *Balancing family and career. One way that worked* ha defendido el derecho de cada mujer a desarrollar una profesión sin miedo a ser discriminada por la maternidad: “No tiene ningún sentido que los accesos de la mujer a una carrera estén cerrados por una situación temporal [las responsabilidades de atender como madre a los hijos pequeños]... [La mujer que elige ser madre] ha sido educada y esta gran inversión debe ser valorada. Debe producirse un cambio cultural que permita que la mujer compatibilice su carrera con las necesidades familiares, y que no sienta que ello la condena como científica sería”.

Precisamente fue eso lo que vivió en 1986. En una misma semana sucedieron dos acontecimientos en la vida de Elizabeth H. Blackburn que ella misma define como los más memorables de su vida: fue promovida a catedrática en la Universidad de Berkeley y tuvo la noticia de que sería madre por primera vez. Su hijo Benjamin era fruto de su matrimonio con John Sedat, al que había conocido cuando ambos estudiaban biología molecular, en Cambridge. Se casaron en 1975, después de que Blackburn se mudara a Estados Unidos. La doctora Blackburn cumplió su papel de madre y científica, dirigió un grupo de investigación hasta 1990 y después se trasladó a San Francisco (UCSF) para dirigir los departamentos de Microbiología e Inmunología y Bioquímica y Biofísica. Estos nombramientos le confirieron mayor prestigio: era la primera mujer en la historia de la universidad que ocupaba este cargo. Junto a artículos en las más prestigiosas revistas científicas del mundo, Blackburn ha publicado una colección de ensayos sobre telómeros que dirigió junto con

Carol W. Greider. Esta obra fue unánimemente elogiada porque aclaraba conceptos y ponía orden en un mundo que se había vuelto cada vez más diverso y voluminoso. “Una de las grandes fortalezas del libro es la amplitud de temas y la forma en que los ordena y trata”, explicó Carolyn Price, de la Universidad de St. Andrews en Escocia.

Además de sus investigaciones y la cátedra en la Universidad de California, Blackburn ha impartido conferencias y seminarios sobre telómeros y cáncer en todo el mundo. Entiende que la ciencia es una actividad tan creativa como las humanidades, y que junto al rigor metodológico que precisa debe dejar la imaginación abierta a otras ideas. Según ella, la comunicación científica es importante para la construcción de una sociedad: “Nosotros ciertamente no podemos dirigir nuestros avances en biología hacia un destino determinado. Para una política científica saludable que sirva de manera inmejorable a la sociedad es crucial disponer de un ambiente de apertura a todas las evidencias científicas y compartir libremente las ideas”. Recuerda también que una de sus heroínas científicas, Marie Curie, dijo que “nada de la vida ha de inducir temor, sólo debe ser comprendido”.

Bibliografía

- Blackburn HE, Greider CW. Telomeres (Monograph 29), Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1995.
- Blackburn EH, Greider CW, Szostak JW. Telomeres and telomerase: the path from maize, *Tetrahymena* and yeast to human cancer and aging. *Nature Medicine*. 2006;12:1133-8.
- Blackburn EH. Balancing family and career: One way that worked. Disponible en: www.nextwave.org
- Nine receive honorary degrees from Harvard. *Harvard University Gazette*. Disponible en: <http://www.news.harvard.edu/gazette/daily/2006/06/08-honorary.html>
- About Elisabeth Blackburn. Blackburn Lab. 2004. Disponible en: <http://biochemistry.ucsf.edu/~blackburn/aboutdrblackburn.html>
- Elizabeth Helen Blackburn. Disponible en: <http://www.answers.com/topic/elizabeth-helen-blackburn>
- 2006 Albert Lasker Award for Basic Medical Research: Elizabeth H. Blackburn, Carol W. Greider, and Jack W. Szostak. Disponible en: http://www.laskerfoundation.org/awards/library/2006b_cit.shtml
- Blackburn finds promise of cancer cure at the cellular level. Disponible en: http://www.ucsf.edu/daybreak/1998/03/330_black.htm

Gerty Theresa Cori

Marta Giralt Oms

Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona

Gerty Cori fue una gran científica que en su momento revolucionó la investigación en biomedicina. Sus trabajos, muchos de ellos realizados conjuntamente con su marido Carl Cori, contribuyeron muy significativamente a un nuevo concepto en la investigación biomédica: la importancia de las bases bioquímicas y moleculares en la fisiología y la patología. Ello les valió un extenso reconocimiento internacional en forma de numerosos premios y distinciones, incluido el premio Nobel en el año 1947. Estos descubrimientos científicos, junto con una trascendental labor de formación de investigadores sin discriminaciones (de sexo, religión ni nacionalidad), hicieron del laboratorio Cori el epicentro de la bioquímica experimental en los años 1940 y 1950. Por él pasaron más de una cincuenta de renombrados investigadores, la mayoría al inicio de su carrera, que han contribuido en gran medida al avance de la biomedicina, entre los que se incluyen otros seis premios Nobel. Muchos de ellos han rendido homenaje público a sus maestros, destacando la gran capacidad investigadora, la amplitud de conocimientos, la pasión y la rigurosidad científica de Gerty Cori. Pese a los muchos obstáculos y dificultades que debió superar por su condición de mujer, Gerty Cori nunca cejó en su lucha por desarrollar de forma plena y libre su carrera científica. Su ejemplo fue un faro en medio de la discriminación por género. Valga como muestra que fue la primera mujer que obtuvo el Premio Nobel en Fisiología y Medicina –la siguiente fue Rosalyn Yalow 30 años después (1977), por la técnica del radioinmunoensayo– y la tercera en conseguir el Nobel, des-

pués de Marie Curie (dos veces) y su hija Irène Joliot-Curie.

Quizás hoy día resulta difícil darse cuenta del gran avance que supusieron en su momento las aportaciones científicas de Gerty Cori y su marido. En la década de 1920 se desconocía cómo el organismo puede aportar energía a los tejidos incluso durante el ayuno o el ejercicio intenso. Los Cori definieron la importancia del glucógeno, el polisacárido de reserva –de estructura similar al almidón de las plantas– que permite almacenar glucosa en las células animales. Establecieron la conexión entre el metabolismo de la glucosa en el músculo y el del glucógeno en el hígado. Este ciclo entre órganos de glucosa-lactato, conocido inequívocamente como “ciclo de Cori”, describe cómo el lactato producido por glucólisis en el músculo activo es transportado hacia el hígado, donde se sintetiza glucosa que retorna al músculo o se almacena en forma de glucógeno hasta que se necesita. Después de estos estudios fisiológicos en el animal intacto, los Cori se centraron en el estudio bioquímico del metabolismo del glucógeno, describiendo intermediarios como la glucosa-1-fosfato (el también llamado “éster de Cori”) y enzimas como la glucógeno fosforilasa y la fosfoglucomutasa. Ello les permitió sintetizar por primera vez *in vitro* una molécula biológica de gran tamaño (el glucógeno). Finalmente, la amplia formación en medicina, fisiología y patología de Gerty Cori le permitió integrar y correlacionar sus descubrimientos bioquímicos con la patología, caracterizando cuatro tipos distintos de enfermedades causadas por deficiencias en enzimas del metabolismo del

glucógeno. Estos estudios pioneros inspirarían la investigación biomédica que condujo a la identificación de numerosas enfermedades genéticas del metabolismo.

Primeros años

Gerty Theresa Radnitz nació el 8 de agosto de 1896 en Praga, en aquel momento parte del imperio austrohúngaro. Fue la mayor de tres hermanas de una familia judía acomodada. Su padre, Otto Radnitz, era químico y dirigía una refinería de azúcar. Según la costumbre de la época, Gerty tuvo una educación tutorizada en su casa hasta los 10 años. Después fue a una escuela preparatoria femenina, donde fue educada en aspectos sociales y culturales “adecuados” para una joven mujer de su época. Aunque ella aceptó y disfrutó de su educación, una vez se hubo graduado, a los 16 años, decidió estudiar Medicina. Fue su tío materno, profesor de Pediatría en la Universidad de Praga, quien le sugirió y animó a ingresar en la Facultad de Medicina. Las mujeres tenían acceso a la Universidad Carl Ferdinand de Praga, pero en realidad pocas lo hacían. De hecho, la educación en las escuelas femeninas no contemplaba la formación en latín, matemáticas, física y química necesaria para el ingreso en la universidad. Así, Gerty descubrió que necesitaba ocho años de latín y cinco años de matemáticas, física y química para poder solicitar su acceso a los estudios universitarios. Pero ella estaba decidida a estudiar Medicina, por lo que dedicó sus vacaciones de verano a preparar su ingreso en un *gymnasium*, un tipo de escuela preparatoria masculina. Durante ese verano Gerty estudió latín con un profesor particular, preparando directamente tres cursos. Ingresó en el *gymnasium* y sólo un curso después ya fue capaz de presentarse al examen de ingreso a la Universidad, “el examen más duro al que nunca he tenido que presentarme” según sus propias palabras. Su autodisciplina, dedicación y gran capacidad intelectual le permitieron completar en sólo un año los amplios requerimientos que se le exigían y superar con nota el examen final (*matura*). En el año 1914 Gerty ingresó, con 18 años, en la Facultad de

Medicina de la Universidad Carl Ferdinand de Praga, donde encontró los dos amores de su vida: la bioquímica y Carl Cori.

Estudios universitarios en Praga

En aquella época, los estudiantes europeos interesados en la investigación biomédica cursaban estudios de Medicina. Las primeras clases de bioquímica fascinaron a Gerty: era una nueva ciencia que aplicaba los principios de la química a resolver problemas biológicos. Allí coincidió con un compañero de clase, Carl Cori. Era alto, guapo, de ojos azules y cabello claro. Gerty tenía el pelo rizado, castaño y los ojos marrones. Su carácter también era distinto, pero complementario. Carl era tímido, reflexivo y con capacidad de síntesis, mientras que Gerty era vivaz, rápida y con una inteligencia brillante. Pronto empezaron a investigar juntos en temas bioquímicos, descubriendo que también formaban un buen equipo fuera del laboratorio: a los dos les gustaba la naturaleza, escalar montañas, nadar y esquiar. Empezó una estrecha colaboración que les convirtió en inseparables, tanto en lo científico como en lo personal, que duraría de por vida.

Durante la Primera Guerra Mundial, Carl fue reclutado en el cuerpo sanitario del ejército austriaco. A su regreso reanudó sus estudios de Medicina y siguió colaborando con Gerty en su investigación, publicando su primer trabajo conjunto en 1920. Ese mismo año se licenciaron en Medicina por la Universidad de Praga y poco después se casaron por la Iglesia Católica en Viena; para ello Gerty tuvo que convertirse al catolicismo. Su condición de judía no preocupaba a Carl, que había crecido en la políglota ciudad de Trieste, donde su padre dirigía el Instituto de Biología Marina. Aun así, en un principio la familia Cori se opuso al matrimonio por el convencimiento de que la carrera de Carl podía verse dificultada si su mujer era de origen judío.

Primer empleo en Viena

La vida en Europa Central después de la Primera Guerra Mundial era difícil, pero los Cori encon-

traron trabajo en laboratorios clínicos en Viena, donde incluso pudieron investigar. Durante 1921 el matrimonio Cori trabajó por separado. Gerty como pediatra en el Hospital de Niños Karolinen, donde investigó y publicó diversos trabajos sobre cretinismo. Dada la deficiente alimentación en el hospital (incluida como parte de su salario) Gerty desarrolló xeroftalmia (enfermedad debida al déficit de vitamina A), que por fortuna pudo curar al mejorar su dieta durante una visita al hogar de sus padres en Praga. Mientras tanto, Carl trabajaba como investigador clínico en el Instituto Universitario de Farmacología, donde uno de sus supervisores médicos, profundamente antisemítico, le reprochaba su meticulosidad en el trabajo: “¿Por qué hacer las determinaciones por duplicado, es que no concuerdan siempre?”.

Aunque en muchos aspectos su vida era dura, Carl objetaba según un dicho vienés de la época: “la situación es desesperada, pero no grave”. Los Cori disfrutaban visitando gratuitamente galerías de arte y museos, pues sus posibilidades económicas no les permitían asistir a conciertos ni a la famosa ópera de Viena. A finales de 1921 Carl se trasladó a Graz, donde le habían ofrecido un contrato en la Universidad. Para ello, le exigieron demostrar su ascendencia aria. La virulencia del antisemitismo imperante, la falta de oportunidades en general en una Europa devastada, y más específicamente para las mujeres, llevó a un desalentado matrimonio Cori a buscar nuevas oportunidades fuera de Europa. Llegaron a solicitar al gobierno holandés cubrir vacantes de médico en la isla de Java. Antes de recibir respuesta a dicha solicitud, se les presentó la oportunidad de incorporarse al Instituto Estatal para el Estudio de Enfermedades Malignas, posteriormente Roswell Park Memorial Institute, en Buffalo, N.Y. (Estados Unidos). A Carl le ofrecieron dirigir los laboratorios clínicos asociados al hospital con la posibilidad de emplear su tiempo libre en proyectos de investigación. Seis meses más tarde Gerty se trasladó a Buffalo al obtener una plaza en el laboratorio de patología, donde debía realizar la evaluación microscópica de muestras de pacientes para los médicos del Instituto.

Nuevas oportunidades en Estados Unidos

El alto grado de desarrollo de la metodología bioquímica en Estados Unidos fue una revelación para Gerty. Dado que sus obligaciones clínicas en Buffalo eran escasas y tenían poca supervisión de su trabajo, tanto Gerty como Carl pudieron dedicarse libremente a la investigación. En los dos primeros años Gerty se dedicó al estudio de los efectos de los rayos X sobre la piel y el metabolismo de los tejidos, llegando a publicar cuatro trabajos. Se dice que la exposición a la radiación que pudo padecer durante el desarrollo de estos trabajos pudo ser la causa de la leucemia que acabaría con su vida.

Pronto los Cori decidieron seguir colaborando, y aunque trabajaban en un centro dedicado al estudio del cáncer, ellos se centraron en el metabolismo energético con el objetivo de dilucidar cómo el organismo puede proveer de energía a unos y otros tejidos. Con poco material y reactivos, empezaron a desarrollar métodos cuantitativos precisos que les permitieron determinar las características del metabolismo glucídico *in vivo* y su regulación hormonal por la adrenalina y la entonces recientemente descubierta insulina. Según Joseph Larner, biógrafo oficial de Gerty Cori, antiguo colaborador posdoctoral suyo: “Indudablemente fue Gerty la responsable principal del desarrollo de la metodología analítica cuantitativa que permitió lograr ese sello de precisión y exactitud característico de los resultados experimentales del laboratorio Cori”. Mientras tanto, el único contacto de los Cori con la gerencia del centro se limitaba a una reunión mensual, en la cual el director anunciaba a su equipo: “Señores, nuestro objetivo es encontrar curación para el cáncer”, abandonando después la reunión y dejando a Carl, como investigador principal del laboratorio, hacer lo que le parecía. Gerty protestaba indignada ante la teoría sostenida por el director de que el cáncer estaba causado por parásitos: “No he encontrado ningún parásito en las biopsias de mis pacientes”. Enfadado, el director le advirtió que sería despedida rápidamente si no se limitaba a su trabajo como patóloga y dejaba de investigar con Carl. Aunque obedeció durante poco tiempo, tanto Gerty como Carl estaban decididos a mantener

su estrecha y fructífera colaboración científica. En 1928 se nacionalizaron como ciudadanos de Estados Unidos.

Durante nueve productivos y en general felices años en Buffalo, los Cori lograron importantes éxitos científicos en la caracterización del metabolismo de la glucosa y el glucógeno *in vivo*, incluido el reputado ciclo de Cori entre el hígado y el músculo, anteriormente comentado. Publicaron más de cincuenta artículos conjuntos, en los que el nombre de Gerty o el de Carl figuraba como el primero en función de quién había contribuido más significativamente al trabajo. Sin embargo, empezaron a sentirse incómodos en Buffalo puesto que su interés por el metabolismo glucídico iba en aumento y cada vez se ajustaba menos a los posibles objetivos de un centro de investigación en cáncer. En 1931, su reputación científica era extensa, por lo que pronto llegaron diversas ofertas de trabajo. A pesar de su labor común, fue Carl quien empezó a recibir propuestas de distintas universidades.

Dificultades de género

Las distintas propuestas que les llegaban (Universidades de Cornell, de Toronto, de Rochester, etc.) rehusaban ofrecer un puesto a Gerty. En Rochester hasta les prohibían seguir colaborando. Allí, Gerty tuvo que oír que “no era americano que un hombre trabajara con su mujer”. En algunos Estados hasta había leyes que prohibían a dos miembros de la misma familia trabajar en el mismo Departamento y hasta en la misma Universidad. Naturalmente, esas reglas familiares no impedían que una mujer trabajara sin remuneración para su marido, aunque ello impidiese cualquier reconocimiento o progreso de su carrera científica. De hecho, no fue hasta la Segunda Guerra Mundial cuando, debido a la incorporación de los hombres al ejército, las mujeres pudieron ocupar puestos de relevancia en las universidades y centros de investigación americanos.

A finales de 1931 les llegó una oferta de la Universidad Washington en St. Louis, Missouri. Era una universidad privada, con una política bastante liberal respecto a las mujeres. Aun así,

a Carl le ofrecieron la cátedra de Farmacología de la Facultad de Medicina y a Gerty el de asistente de investigación (*research associate*), con un salario de sólo el 20% del de él. Pero era la mejor oferta que habían recibido. Evidentemente, la igualdad de oportunidades aún no existía, y de hecho no fue hasta el año 1947, justo antes de recibir el Nobel, cuando finalmente Gerty obtuvo una plaza permanente de catedrática en la Universidad Washington de St. Louis.

Trayectoria científica hacia el Nobel

A pesar del desalentador ambiente para las mujeres en ciencia y del poco equipado laboratorio que encontraron en St. Louis en 1931, los Cori dieron otro paso innovador en sus estudios: de la fisiología (metabolismo de la glucosa *in vivo*) pasaron a la bioquímica (metabolismo de la glucosa *in vitro*, estructura del glucógeno, descripción de las vías, intermediarios y enzimas implicados en su metabolización en los tejidos, purificación y análisis estructural de dichas enzimas y características de su regulación). Las condiciones eran muy distintas a las de hoy en día en Estados Unidos: pocos aparatos, sin técnicos de laboratorio y ni siquiera alguien que lavara el material de vidrio. Sin posibilidad de comprar los reactivos, los Cori tenían que sintetizar sus propias moléculas. Gerty mantenía un férreo control sobre quién y cómo eran sintetizados y almacenados los reactivos con el objetivo de mantener la consistencia y reproducibilidad de los experimentos. Cada nuevo integrante de su laboratorio era formado personalmente por ella, desde las técnicas más básicas hasta acceder a las más delicadas.

En sus primeros estudios descubrieron que el glucógeno producía una nueva molécula de glucosa que identificaron como un éster fosfato, la glucosa-1-fosfato, muy pronto conocida como “éster de Cori”. Posteriormente, Gerty decidió dar un nuevo rumbo a su investigación: la enzimología. En aquel tiempo pocas enzimas habían sido identificadas y menos aún se conocía cómo actuaban o se regulaban. El descubrimiento de la glucógeno fosforilasa supuso un gran avance

puesto que la enzima usaba fosfato, y no agua, para escindir los residuos de glucosa de las cadenas de glucógeno, produciendo glucosa-1-fosfato. Más aún, vieron que la enzima podía catalizar la reacción inversa, de manera que podía alargar el polímero de glucógeno agregando nuevos residuos de glucosa a partir de glucosa-1-fosfato. Ello les permitió sintetizar por primera vez *in vitro* una molécula biológica de gran tamaño. En 1939, durante su conferencia en un congreso internacional en Toronto, Carl Cori dejó atónita a la audiencia al sintetizar glucógeno en un tubo de ensayo, ¡en 10 minutos! Hasta entonces se creía que ello sólo era posible en una célula viva. Años más tarde Carl reconocía: “empezaba uno de los periodos más apasionantes de la bioquímica (...), sólo comparable con el posterior (años 1960) en que se empezó a estudiar el componente genético de las células”.

Describieron otras enzimas glucolíticas, como la fosfoglucomutasa, la enzima que convierte la glucosa-1-fosfato en glucosa-6-fosfato, permitiendo así su participación en todas vías del metabolismo de la glucosa. La incorporación en 1942 de la excelente bioquímica Arda Green (que siguió trabajando con Gerty y acabó siendo una de sus mejores amigas) permitió la cristalización de muchas de estas enzimas, incluida la glucógeno fosforilasa. Los estudios de la glucógeno fosforilasa fueron muy interesantes. Encontraron que la enzima se encuentra en dos formas, una que requiere el activador AMP y otra que se activa en ausencia de un activador alostérico (este término se acuñó 20 años después). Aunque no se apreció de inmediato que las diferencias entre las dos formas resultaban de la presencia de un fosfato unido covalentemente, este trabajo fue francamente innovador y proporcionó las bases para investigaciones posteriores en la regulación de la actividad enzimática mediante fosforilación y desfosforilación. Entre ellas, las realizadas por Earl W. Sutherland sobre el mecanismo de acción de la adrenalina y el glucagón con la identificación del AMPc como segundo mensajero, y las de Edwin G. Krebs, que acabó dilucidando molecularmente el mecanismo de regulación de la glucógeno fosforilasa por fosforilación-desfosforilación. Ambos, que se formaron y colaboraron durante años con los

Cori, recibieron el Premio Nobel en Fisiología y Medicina en 1971 y 1992, respectivamente.

Muchos de los trabajos de investigación de los Cori fueron publicados en *The Journal of Biological Chemistry*, una de las revistas científicas más clásicas y de mayor impacto en estudios bioquímicos. Con ocasión de la celebración del centenario de dicha revista (1905-2005) se publicaron una serie de artículos (*Classics*) para conmemorar las contribuciones más relevantes en ella publicadas. Uno de los primeros *Classics* glosó el trabajo de Gerty y Carl Cori sobre el metabolismo de los hidratos de carbono. De los cinco artículos seleccionados como ejemplo de la importante contribución de los Cori, Carl sólo firma tres mientras que en todos aparece Gerty (como primera o bien última autora). La relación científica entre Gerty y Carl era ejemplar: nunca competían entre ellos y siempre defendían el trabajo del otro. Se complementaban a la perfección. Gerty corría por el pasillo desde su laboratorio hasta el despacho de Carl, entusiasmada con los resultados recién obtenidos o con el nuevo artículo científico que acababa de leer. Carl era la parte tranquila, con capacidad de análisis y visión integradora del equipo, en claro contraste con la intuición e inmensas cualidades en el laboratorio de Gerty. Ella, además, dominaba la literatura científica y hasta consiguió que el responsable de la biblioteca de la Universidad le enviara las revistas recién llegadas a ella en primer lugar, antes incluso de que pasaran por la biblioteca. Con el tiempo Gerty se convirtió en la responsable del laboratorio, mientras que Carl se dedicaba a las tareas más administrativas y a la docencia. Fuera del laboratorio, ambos disfrutaban de la vida al aire libre, la música, las artes y la lectura. Gerty encargaba cada semana de cinco a siete nuevos libros para su ocio. Su interés y erudición sobre los más diversos temas era reconocida por todos, de manera que los almuerzos compartidos con ella eran legendarios por su conversación.

En 1936, con 40 años, Gerty se quedó embarazada. Prosiguió trabajando en el laboratorio hasta el día del parto, yendo directamente de allí a la maternidad. Volvió al trabajo sólo tres días después del nacimiento de su hijo, Thomas Cori. Sin embargo, Gerty llevaba las riendas de

su hogar y fue una madre atenta y dedicada. Para sorpresa de sus padres, Tom creció como un típico niño americano, con gran pasión por los deportes y poca dedicación a la lectura. Tom se doctoró en Química, y aunque sus padres le animaron y presionaron para que siguiera una carrera científica, prefirió dedicarse a la industria y llegó a ser el presidente de Sigma-Aldrich, una prestigiosa empresa de reactivos químicos para el laboratorio como los que sus padres habían tenido que fabricarse ellos mismos.

Formación de otros científicos

En los años 1940, las importantes contribuciones científicas de los Cori empezaron a ser ampliamente reconocidas. Recibieron numerosos premios y honores, tanto conjuntamente como por separado, aunque evidenciando la discriminación de género reinante, la figura de Carl fue mucho más reconocida en esos años. Así, por ejemplo, sólo Carl fue elegido por la Royal Society of London, la American Chemical Society y la U.S. National Academy of Sciences, y premiado con el prestigioso *Lasker Award* en 1946 (la primera vez que se concedía dicho premio). Finalmente, en 1947, sí compartieron el premio Nobel en Fisiología y Medicina por su trabajo pionero en el metabolismo glucídico. Ese mismo año, Gerty se convirtió en la cuarta mujer en ser elegida por la U.S. National Academy of Sciences. Fue investida doctor *honoris causa* por diversas Universidades en Estados Unidos y Canadá, y en 1952 el presidente Truman la propuso para el consejo de la U.S. National Science Foundation, cargo que ocupó hasta su muerte.

Los Cori no sólo desarrollaron un trabajo científico de extraordinaria originalidad y relevancia, sino que inspiraron y dirigieron uno de los más activos laboratorios de investigación biomédica. Su laboratorio se convirtió en la meca para cualquier científico interesado en estudios del metabolismo desde un enfoque bioquímico francamente innovador en aquella época. Su capacidad para purificar, cristalizar y caracterizar enzimas del metabolismo de la glucosa abrió el camino al estudio de muchas otras enzimas implicadas en otros procesos, así como de las

características de la regulación de su actividad, tanto alostéricas (interacción con metabolitos) como covalentes (fosforilación-desfosforilación).

Quizá debido a su propia experiencia con la discriminación y con la falta de igualdad de oportunidades, Gerty y Carl Cori acogieron a los más diversos investigadores en el seno de su laboratorio. Ello, en general, era una política poco habitual en otros laboratorios de aquella época. Muchos de estos jóvenes colegas desarrollaron después sus propias líneas de investigación en otras Universidades o Centros de Investigación en Estados Unidos y otros países con un más que notable éxito científico. Esto es, posiblemente, un reflejo del trabajo ético, de la amplia visión científica y biomédica, y de los meticulosos hábitos de trabajo inculcados por Gerty Cori a sus colaboradores. Joseph Larner (posteriormente Catedrático de Nutrición en la Universidad de Virginia) explica que cuando él se incorporó como investigador al laboratorio, habiendo ya publicado un artículo en *The Journal of Biological Chemistry*, “Gerty me enseñó personalmente hasta cómo pipetear”, uno de los más elementales requisitos para trabajar en un laboratorio. La dedicación de Gerty a la investigación era apasionada e intensa, y ello hacía que fuera exigente con sus colaboradores, aunque no más que con ella misma. Según Jane Park (posteriormente Catedrática de la Universidad de Vanderbilt): “Cada día, cada experimento o tema que se discutía era visto como decisivo y tenía que ser resuelto nada menos que de manera perfecta”. Gerty era dura y crítica en el trabajo, pero amable y solícita en las relaciones personales. En particular, sentía una fuerte empatía con las mujeres. Cuando Mildred Cohn llegó a su laboratorio, en 1946, las primeras palabras de Gerty fueron: “Eres más afortunada que yo: tienes una hija y un hijo, mientras que yo sólo un hijo”, mostrando su decidido apoyo a las madres investigadoras y ganándose la estimación inmediata de Cohn (posteriormente Catedrática en la Universidad de Pennsylvania y miembro de la U.S. National Academy of Sciences).

Cabe destacar que entre los científicos atraídos por la estimulante atmósfera científica del laboratorio Cori se encuentran seis que más tarde ganarían el Premio Nobel: el español

Severo Ochoa (investigador visitante en el laboratorio Cori durante los años 1941 y 1942) y Arthur Kornberg (investigador asociado desde 1947 y posteriormente colega como Catedrático del Departamento de Microbiología en la Universidad Washington en 1952-1959), ganadores conjuntamente del Nobel en Fisiología y Medicina en 1959 por “su descubrimiento de los mecanismos de la síntesis biológica del RNA y el DNA”, respectivamente; Luis F. Leloir, bioquímico argentino que estuvo en el laboratorio Cori en 1944, y que prosiguiendo la investigación allí iniciada fue premiado con el Nobel en Química en 1970 por “su descubrimiento del papel de la UDP-glucosa en la biosíntesis glucídica”; Christian de Duve, becario posdoctoral en 1946-1947 y posterior premio Nobel en Fisiología y Medicina en 1974 por “su descubrimiento sobre la organización funcional de la célula”; y finalmente los ya citados anteriormente Earl W. Sutherland (a quien Carl Cori convenció de dedicarse a la investigación y no a la clínica, permaneciendo como investigador posdoctoral en su laboratorio en 1943-1945) y Edwin G. Krebs (investigador posdoctoral en el laboratorio Cori en los años 1945-1948).

En un artículo escrito por Arthur Kornberg en el cual glosa las figuras de Gerty y Carl Cori como sus maestros junto con Severo Ochoa (incluido en la serie *Reflections, remembering our teachers*, dedicada a los “maestros de la bioquímica” y publicada en conmemoración del centenario de *The Journal of Biological Chemistry*), se destaca: “sería una equivocación asumir que mi descubrimiento de la enzima DNA polimerasa y el mecanismo de la replicación del DNA se inspirase como muchos suponen en los estudios de Watson y Crick sobre la estructura del DNA, sino que se inspiró directamente en los estudios de la glucógeno polimerasa de los Cori”.

El ciclo del coraje

El año 1947 trajo consigo el Premio Nobel para los Cori, pero también pocas semanas antes la fatal noticia de que Gerty sufría una anemia incurable (mielofibrosis, enfermedad caracterizada por una pérdida progresiva de las células madre

de la médula ósea). A pesar de la trágica situación, Gerty y Carl no modificaron sus planes y asistieron a la ceremonia de los Nobel como si nada ocurriera. De regreso a St. Louis, compartieron buena parte del premio en metálico con sus colaboradores, como Arda Green, quien lo aprovechó para comprarse una alfombra china, o Gerhard Schmidt, que lo invirtió en un coche al que llamó “mi Premio Nobel”.

Durante los diez años siguientes Gerty no dejó la investigación y públicamente ignoraba su enfermedad. Sólo una vez confesó a su colega y amiga Mildred Cohn: “si algo así te ocurre, quizás fuera mejor que te sepultara una tonelada de ladrillos”. Carl controlaba incesantemente su hemoglobina y con una frecuencia cada vez mayor le administraba transfusiones personalmente. A pesar del dolor y la fatiga, Gerty proseguía su trabajo en el laboratorio, donde instaló un catre para reposar cuando le fallaban las fuerzas. Su coraje y entereza frente a la situación llevó a sus colegas y amigos a hablar de que merecería un homenaje por un segundo ciclo: el ciclo del coraje.

Así, Gerty, con voluntad de hierro, hizo algunas de sus contribuciones científicas más importantes durante su enfermedad: la caracterización de las enfermedades relacionadas con el metabolismo del glucógeno. Aunque sus trabajos previos habían sido de vital importancia para otras enfermedades como la diabetes, estos últimos la llevaron a regresar a la medicina clínica pediátrica, aunque con una óptica molecular legado de la experiencia bioquímica adquirida a lo largo de su trayectoria investigadora. Gerty estaba fascinada por diversas enfermedades infantiles que se caracterizaban por un almacenamiento excesivo de glucógeno. Demostró la existencia de cuatro enfermedades distintas, cada una de ellas debida a un error genético que causaba la deficiencia de una enzima específica del metabolismo del glucógeno. Junto con el coetáneo descubrimiento por Linus Pauling de la anemia falciforme (por una mutación en la hemoglobina), se habían identificado por primera vez enfermedades debidas a una alteración congénita del metabolismo. Ello supuso un avance espectacular que estableció las bases moleculares de la patología. Además, Gerty fue pionera en

establecer el diagnóstico clínico molecular al poner a punto un sistema diagnóstico para estas enfermedades basado en el análisis enzimático de biopsias de los pacientes. En aquel momento, el hecho de que alguien pudiera coger un pequeño trozo de hígado de un paciente y determinar qué era lo que provocaba los síntomas de su enfermedad constituyó una auténtica revolución.

En el verano de 1957 Gerty Cori publicó su último artículo científico, una revisión de las enfermedades congénitas del metabolismo del glucógeno. Murió el día 26 de octubre de 1957, a la edad de 61 años, en su casa y teniendo al lado a su amado esposo Carl, como durante tantos años de su vida.

Dos meses más tarde, el día 15 de diciembre de 1957, se celebró en la Washington University de St. Louis un homenaje póstumo a Gerty Cori. En él, junto con otros colaboradores y colegas, habló el científico argentino Bernardo A. Houssay, quien había compartido en 1947 el premio Nobel de Fisiología y Medicina con el matrimonio Cori. Dijo: “La vida de Gerty Cori ha sido un ejemplo de noble dedicación a un ideal: el avance de la ciencia en beneficio de la humanidad. El trabajo de los Cori, de un valor indeleble, nos ha dejado aportaciones fundamentales al conocimiento de la fisiología celular. La encantadora personalidad de Gerty, tan rica en calidad humana, se ganó la amistad y admiración de cuantos tuvimos el privilegio de conocerla”.

La enorme contribución científica de Gerty Cori ha sido definida por su pupilo y colega Arthur Kornberg como “el ciclo de Cori II”: una odisea que partió de la medicina clínica, avanzó por la fisiología, la bioquímica, la enzimología y la genética, para acabar cerrando el círculo otra

vez en la medicina clínica. En su opinión, los logros fundamentales en biomedicina alcanzados por Gerty Cori merecerían la más profunda admiración y deberían ser equiparados al reconocimiento público que se otorga a otras áreas como las artes, la política o los deportes. Sin lugar a dudas, la intensidad y la pasión de Gerty por su trabajo determinaron su enorme éxito científico. Según sus propias palabras en un ensayo presentado a la U.S. National Academy of Sciences: “El amor y la dedicación al propio trabajo son, en mi opinión, la clave de la felicidad. Para un científico, los momentos inolvidables de su vida son aquellas escasas ocasiones que se dan después de años de intensa investigación, cuando el velo que esconde los secretos de la naturaleza se rasga de repente y lo que antes era oscuro y caótico aparece ordenado bajo una luz clara y brillante”.

Bibliografía

- <http://beckerexhibits.wustl.edu/mowihsp/bios/HoussayMemCori.htm>
- <http://beckerexhibits.wustl.edu/mowihsp/words/CoriEssay.htm>
- Kornberg A. Remembering our teachers. *J Biol Chem.* 2001;276(1):3-11.
- Larner J. Gerty Theresa Cori: August 8, 1896-October 26, 1957. *Biogr Mem Natl Acad Sci.* 1992;61:111-35.
- McGrayne SB. Gerty Radnitz Cori. En: *Nobel Prize women in science: their lives, struggles, and momentous discoveries.* New York: Birch Lane Press, 1992; pp. 93-116.
- Simoni RD, Hill RL, Vaughan M. Carbohydrate metabolism: glycogen phosphorylase and the work of Carl F. and Gerty T. Cori. 1928-1943. *J Biol Chem.* 2002; 277(29):18e.

Gertrude Belle Elion: lucha y modestia en un nuevo entorno de investigación farmacológica

Laia Rosich Moya y Fèlix Bosch Llonch

Fundación Dr. Antonio Esteve, Barcelona

Las bases de la quimioterapia moderna se establecieron a principios del siglo pasado a partir del concepto de “la bala mágica” preconizado por el alemán Paul Ehrlich (1854-1915) con la idea de obtener fármacos selectivos para destruir los patógenos del organismo. Así, después del primer compuesto obtenido por Ehrlich, el *Salvarsan*® o arsfenamina, aparecieron las sulfamidas y la penicilina, y a partir de ahí el amplio desarrollo de los antibióticos. Al margen de esta idea de “bala mágica”, unos años más tarde surgió una nueva aproximación al diseño racional de fármacos, ejemplarizado principalmente por tres investigadores que en 1988 fueron distinguidos con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina: Gertrude B. Elion (1918-1999), Georges H. Hitchings (1905-1998) y James W. Black (1924).

Sin menospreciar el papel de los investigadores masculinos galardonados, en este capítulo pretendemos destacar algunos hechos biográficos y las aportaciones que, desde la modestia y la dedicación, hizo Gertrude Belle Elion. Química entregada a la investigación y la docencia, por su condición de mujer tuvo que enfrentarse a más batallas y superar más obstáculos que muchos de los que en aquella época se dedicaban a la investigación, en concreto a la investigación farmacológica.

Elion y Hitchings trabajaron conjuntamente y se valieron de nuevos procedimientos de investigación, dejando atrás el tradicional método del ensayo y error. Así desarrollaron una impresionante lista de fármacos, entre los que se incluyen el primer tratamiento contra la leucemia (6-mercaptopurina), el primer agente inmunosupresor

que permitió el trasplante de órganos (azatioprina), el primer antiviral selectivo contra la infección por herpes (aciclovir) y tratamientos contra la gota, la malaria y otras enfermedades. Incluso después de su jubilación, Elion contribuyó en cierta medida al desarrollo del primer fármaco contra el sida.

Gertrude B. Elion fue una persona con gran determinación y perseverancia, lo que le permitió afrontar los prejuicios contra su condición de mujer. A pesar de las dificultades que le tocó vivir, su tenacidad, dedicación y validez científica la llevaron a lo más alto en su profesión: es una de las doce mujeres científicas que han ganado un Premio Nobel.

De las vivencias personales a la vocación científica

Nacida en Nueva York en 1918, Elion era hija de inmigrantes judíos. Su padre, dentista, procedía de Lituania, y su madre, costurera, de la parte de Rusia que actualmente corresponde a Polonia. Su insaciable sed de conocimientos era ya patente a una temprana edad, cuando recibió su educación básica en una escuela pública del Bronx. Historia, idiomas o ciencia, Elion disfrutaba con cada asignatura por igual.

La dolorosa muerte de su abuelo como consecuencia de un cáncer gástrico resultó ser uno de los factores decisivos para la trayectoria investigadora de Elion. Ella misma reconoce: “Fue como si la señal estuviese allí: ésta es la enfermedad contra la que tendrás que luchar”.

Su urgencia por resolver los misterios de la ciencia se intensificaría con el fallecimiento de su prometido, en 1941, como consecuencia de una endocarditis bacteriana, una enfermedad mortal en aquel entonces que pocos años después sería tratable con la penicilina. De nuevo, otro trágico evento reforzó ese mismo mensaje cuando, en 1956, su madre murió por un cáncer de cérvix. Elion estaba plenamente convencida de la necesidad de encontrar tratamientos para el gran número de enfermedades que hasta entonces eran incurables.

En 1933, con 15 años, dos menos de lo que correspondía, Elion finalizó los estudios superiores y entró en el Hunter College de Nueva York para estudiar química. Afortunadamente, esta formación era gratuita para aquellos estudiantes que, como Elion, obtenían buenas calificaciones. Así pudo recibir una educación superior que, de otro modo, hubiera sido imposible para una familia que como tantas otras había quedado económicamente afectada por la caída de la bolsa neoyorquina en 1929 y la subsiguiente crisis económica.

Una dura lucha durante su formación científica y profesional

En 1937, con tan sólo 19 años, Elion se licenció en el Hunter College con un excelente expediente académico. Con el deseo de dedicarse a la investigación científica en el área química, empezó a buscar quien le proporcionase la ayuda económica necesaria para realizar su doctorado. Sin embargo, a pesar de su brillante currículum académico, no fue tarea nada fácil. Como en toda crisis económica, los puestos de trabajo escaseaban y mucho más para las mujeres. Por aquel entonces, las posiciones en investigación estaban estrictamente reservadas a los hombres y raramente se veían mujeres en los laboratorios. Incluso en una entrevista de trabajo, Elion fue rechazada por temor a distraer la atención de los trabajadores que, por supuesto, eran todos hombres.

Elion tuvo que buscar otras alternativas al verse incapaz de obtener un puesto como investigadora. Trabajó como profesora en una escuela

de enfermería y como ayudante de laboratorio hasta ahorrar lo suficiente para proseguir sus estudios. En 1939 empezó un máster en Química en la Universidad de Nueva York. Era la única mujer de la clase. Durante el día trabajaba como recepcionista en un consultorio médico primero, y como profesora de química y física en una escuela de secundaria después, para dedicar las noches y los fines de semana al máster que finalizó en 1941. Ésta sería la máxima titulación académica que conseguiría.

Con la llegada de la Segunda Guerra Mundial, muchos hombres científicos se implicaron en ella, lo que permitió finalmente el acceso de las mujeres a los laboratorios de investigación. Así fue como Elion tuvo su primera oportunidad laboral como química analítica. Realizaba análisis de control de calidad para una empresa de alimentación. Se trataba de un trabajo repetitivo que dejó al cabo de un año y medio, al encontrar un puesto de investigadora en la farmacéutica Johnson & Johnson. Desafortunadamente, el laboratorio cerró seis meses después.

En 1944, a los siete años de licenciarse, Elion estaba sopesando varias ofertas de trabajo cuando su padre recibió una muestra de un analgésico en su consultorio dentista. Al tratarse de un medicamento de la empresa Burroughs Wellcome, actualmente GlaxoSmithKline, sugirió a su hija que probara suerte allí. La perseverancia la llevó a presentarse por una plaza de ayudante en el laboratorio de George Hitchings de esta compañía. Hitchings la entrevistó personalmente y quedó impresionado de la inteligencia y la energía de la candidata. Así se inició una colaboración que significaría toda una carrera para ambos.

A pesar de su excelente expediente y trayectoria investigadora, después de afrontar las vicisitudes estrechamente vinculadas a ser mujer, Elion no consiguió doctorarse. A los dos años de trabajar en Burroughs Wellcome, por presión del decano del Brooklyn Polytechnic Institute, donde inició sus estudios de doctorado, tuvo que decidir entre dedicarse plenamente a su tesis doctoral o abandonar definitivamente sus opciones de conseguir el PhD. Elion eligió esta última alternativa convencida de seguir disfrutando de su trabajo en la compañía farmacéutica. Paradójica-

mente, se dio el caso de que una persona sin doctorado fue galardonada con el Premio Nobel por su capacidad investigadora. Previamente a este reconocimiento internacional, Elion obtuvo tres doctorados honorarios por la George Washington University, la Brown University y la University of Michigan.

En el aspecto personal, entre sus aficiones destacaron la fotografía, la ópera y los viajes. Trudy, que así la llamaban los más próximos, no se casó ni tuvo descendencia, aunque convivió con los hijos y los nietos de su hermano Herbert como suyos propios. Esta situación pudo haber favorecido su gran dedicación a la investigación, por lo que la incógnita que podría plantearse es si Elion hubiera llegado tan lejos profesionalmente en caso de haber asumido mayores responsabilidades familiares.

Un extenso legado de compuestos

Cuando Elion se incorporó al laboratorio de Hitchings, éste dirigía sus investigaciones al estudio del metabolismo de las purinas y pirimidinas en distintos tipos celulares. Su objetivo se basaba en inhibir selectivamente la síntesis de ácidos nucleicos de las células de rápida división, como las cancerígenas, pero dejando el resto de las células intactas.

En los años 1940 poco más se conocía sobre los ácidos nucleicos que el hecho de que las purinas y las pirimidinas se incorporaban al DNA. Aun así, nueve años antes de que James Watson (1928) y Francis Crick (1916-2004) propusieran la estructura de doble hélice del DNA, Hitchings y Elion fueron capaces de demostrar que la inhibición de la síntesis del DNA en las células tumorales, las bacterias y los virus, podía conseguirse utilizando análogos de ácidos nucleicos. Se basaban en la teoría de los antimetabolitos, es decir, alteraban ligeramente compuestos que, como las purinas y las pirimidinas, eran utilizados por las células en división. El análogo resultante debía ser suficientemente similar al compuesto original para incorporarse en su lugar habitual, y al mismo tiempo presentar ciertas diferencias para bloquear la replicación de la célula y con ella la expansión de la enfermedad.

Este tipo de razonamientos supondrían un nuevo y revolucionario sistema de investigación de compuestos con posible actividad farmacológica. Elion y Hitchings pretendían sintetizar moléculas para unas dianas específicas, en lugar de someter a evaluación un gran número de compuestos seleccionados aleatoriamente, método que había estado aplicándose durante los años previos.

Elion obtuvo versiones ligeramente diferentes de purinas, y en 1948 logró sintetizar la diaminopurina, un compuesto que mediante su incorporación en las cadenas de DNA inhibía el crecimiento de la bacteria *Lactobacillus casei*. Estudios con *L. casei* resistentes a la diaminopurina revelaron su dificultad para crecer en medios donde la adenina era la única fuente de purinas, con lo cual dedujeron que la adenina y la diaminopurina tenían que ser metabolizadas por la misma enzima, y que el producto del metabolismo de la diaminopurina interfería con la interconversión de nucleótidos de purina. Aunque con esta sustancia se obtuvieron esperanzadores resultados clínicos en la leucemia, en la mayoría de los casos produjo importantes episodios de náuseas y vómitos. Curiosamente, la diaminopurina mostró cierta actividad antiviral *in vitro*, pero su evidente toxicidad hizo abandonar cualquier posibilidad terapéutica.

Tres años después del descubrimiento de la diaminopurina, Elion y Hitchings diseñaron dos derivados que inhibían la biosíntesis purínica: la 6-tioguanina y la 6-mercaptopurina (6-MP). Se observó que las células leucémicas eran altamente sensibles a la 6-MP, mientras que las células normales eran resistentes. Rápidamente se probó en niños con leucemia aguda, cuyo único tratamiento disponible hasta entonces consistía en metotrexato y esteroides. Con 6-MP se consiguió incrementar su esperanza de vida de tres a doce meses, motivo por el cual en 1953, tan sólo dos años después de su síntesis, la 6-MP fue aprobada por la Food and Drug Administration (FDA). Sin embargo, el mecanismo de la citotoxicidad de la 6-MP aún no estaba resuelto. La inhibición del crecimiento de *L. casei* producida por la 6-MP era revertida por más de una base purínica: hipoxantina, xantina, adenina y guanina. Estudios con *L. casei* resistentes a la

6-MP revelaron que la bacteria era incapaz de utilizar hipoxantina. De nuevo, Elion pudo concluir que la 6-MP y la hipoxantina eran metabolizadas por la misma enzima (posteriormente identificada como hipoxantina fosforribosiltransferasa, HGPRT), y que la 6-MP inhibía las interconversiones de nucleótidos de purina. La 6-tioguanina resultó ser más activa, pero también más tóxica que la 6-MP. Finalmente, encontró su principal aplicación en el tratamiento de la leucemia aguda mielocítica en los adultos.

Indudablemente, el éxito de este fármaco revolucionó el campo de la quimioterapia del cáncer. Actualmente, la 6-MP se administra en combinación con otros fármacos a pacientes con leucemia linfoblástica aguda, permitiendo un pronóstico mucho más favorable de la enfermedad. Ésta remite en torno al 80% de los casos, y como resultado del gran incremento de su esperanza de vida, los niños que superan la enfermedad alcanzan la edad adulta.

En 1950 se sintetizó el antimalárico pirimetamina. Este compuesto, de gran afinidad para la enzima dihidrofolato reductasa, mostró ser infinitamente más tóxico para el parásito de la malaria que para el huésped humano. Y en 1956 se sintetizó la trimetoprima, un fármaco antibacteriano utilizado contra la meningitis, la septicemia y otras infecciones bacterianas de los tractos urinario y respiratorio, que también ha resultado eficaz para el tratamiento de las infecciones por *Pneumocystis jiroveci*, comunes en pacientes con sida.

Poco después de la aprobación de la 6-MP para el tratamiento de la leucemia, el hematólogo Robert Schwartz, de Boston, descubrió que el fármaco bloqueaba la formación de anticuerpos en conejos cuando eran expuestos a un antígeno externo. A raíz de ello, un joven cirujano inglés, Roy Calne, decidió utilizar 6-MP con la intención de suprimir el rechazo de los trasplantes de riñón en perros. Así consiguió retardar significativamente el rechazo en más de un mes. En vista de los resultados, Elion le sintetizó varios compuestos estrechamente relacionados con la 6-MP, entre los cuales figuraba la azatioprina, un profármaco de la 6-MP que había sido sintetizado para mejorar su eficacia y protegerlo temporalmente de su catabolismo. Tras observar su

efecto inmunosupresor, la azatioprina sería incluida rápidamente en ensayos clínicos con pacientes receptores de trasplantes de riñón. La combinación de azatioprina y prednisona permitió realizar trasplantes de riñón con éxito durante 16 años, hasta que llegó la ciclosporina. Asimismo, proporcionó un tratamiento efectivo para enfermedades autoinmunitarias como la artritis reumatoide.

Aplicando los mismos principios que para la obtención de los anteriores fármacos, en el año 1963 se sintetizó el alopurinol, un nuevo análogo de la purina. Este compuesto resultó ser sustrato e inhibidor de la enzima xantina oxidasa. El oxipurinol, el compuesto resultante de la oxidación del alopurinol, es también un inhibidor de la xantina oxidasa. Previendo la acción de esta enzima y, por lo tanto, la oxidación de hipoxantina a xantina, se bloquea la formación de ácido úrico, por lo que este compuesto se convirtió en el tratamiento de la gota. Años después se descubrió que el alopurinol también era efectivo contra la leishmaniasis y la enfermedad de Chagas (causada por *Trypanosoma cruzi*), gracias a las diferencias en el metabolismo del fármaco entre la célula huésped y el parásito.

Tras la jubilación de Hitchings, en 1967, el grupo de Elion desarrolló el aciclovir, primer fármaco antiviral que bloquea selectivamente la replicación del virus herpes. En 1968 se constató que un nucleósido purínico, el arabinósido de adenina (ara-A), podría ser un futuro antiviral. En palabras de Elion: "Eso me hizo pensar que si con adenina funcionaba, ¿por qué no con diaminopurina?". En un principio la diaminopurina había mostrado una sorprendente actividad antiviral, pero rápidamente se observó su potencial antileucémico, a la par que sus efectos demasiado tóxicos, y el laboratorio reorientó su estrategia hacia el tratamiento del cáncer. Tras sintetizar el arabinósido de diaminopurina se comprobó que en el ratón era transformado a arabinósido de guanina (ara-G), ambos compuestos activos. Sin embargo, el análogo de guanina, el aciclovir, resultó ser mucho más activo *in vivo* que el arabinósido de diaminopurina. Y así fue como a partir de una revisión de un antiguo compuesto se logró el aciclovir, otro de los grandes descubrimientos de Elion.

El reconocimiento, con cierto retraso

Durante su carrera profesional, Elion fue adquiriendo progresivamente más y más responsabilidades dentro del grupo de investigación de Hitchings. En 1967 fue nombrada Jefe del Departamento de Terapia Experimental, una posición que mantuvo hasta su jubilación en 1983.

Justo un año después de retirarse oficialmente –pero permaneciendo como científico emérito–, su laboratorio desarrolló la 3'-azido-3'-desoxitimidina o zidovudina (AZT) como el primer tratamiento frente al sida. Aunque Elion siempre negó cualquier implicación con el desarrollo de este fármaco, sus aportaciones en el campo de los antivirales fueron esenciales para el descubrimiento de la AZT.

Conociendo la decepción que Elion sentía por su falta de titulaciones académicas oficiales, Hitchings pensó que pertenecer a la distinguida American Society of Biological Chemists sería una grata compensación para ella. Y con este objetivo, Hitchings se dirigió a la sociedad con estas palabras: “Sé que Elion tiene tres desventajas: no tiene un PhD, es una mujer y trabaja para la industria. Aun así, les hablaré de ella”. A principios de los años 1950, Elion consiguió ser miembro de esta institución científica. Como ya se ha comentado previamente, el reconocimiento de la trayectoria como investigadora también le llegó algo más tarde, cuando tres universidades americanas le concedieron el doctorado honorario.

A las 6:30 de la mañana del 17 de octubre de 1988, Elion recibió una llamada que la despertó. Se trataba de un periodista que la felicitaba por el Premio Nobel que acababa de ganar. Inicialmente pensó que era una broma, pero ante las continuas llamadas de felicitación no tuvo más remedio que convencerse de que era cierto. El comité de los Premios Nobel afirmó que cada uno de los fármacos descubiertos por Elion podría merecer un premio por sí mismo.

Otros reconocimientos siguieron al Premio Nobel. En 1990, Elion fue admitida como miembro de la Academia Nacional de Ciencias, y un año después se convirtió en la primera mujer perteneciente al National Inventors Hall of Fame.

Ese mismo año recibió la Medalla Nacional a la Ciencia.

Sensibilizada en alentar a las mujeres a desarrollar sus carreras científicas, Elion encabezó un programa en Glaxo Wellcome que proporcionaba becas y mentores a las mujeres científicas, y creó una beca en el Hunter College para mujeres graduadas en química.

A pesar de las más de 45 patentes en que aparece su nombre, los numerosos títulos honorarios y premios, Elion siempre trató sin pretensiones las cuestiones del honor y el prestigio: “El Premio Nobel está bien, pero los fármacos que he desarrollado son recompensas en sí mismos”, afirmó en más de una ocasión.

Nunca del todo cómoda entre grandes científicos, a Elion le gustaba estar cerca de los estudiantes y estimularles a empezar sus carreras científicas. Después de su jubilación de Burroughs Wellcome ejerció como profesora investigadora de medicina y farmacología en la Universidad de Duke. Allí tuvo la oportunidad de ofrecer valiosísimas lecciones sobre cómo y por qué hacer ciencia; una experiencia muy estimuladora para Elion, que veía cómo su carrera la llevaba de nuevo a la enseñanza. Sin embargo, ella creía que la motivación de los estudiantes para dedicarse a la ciencia tenía que ser promovida mucho antes, a la edad de 8 o 9 años: “Les encanta descubrir. Si consigues mantener esa curiosidad y que se den cuenta de lo que se trata en realidad, entonces se dirigirán hacia la ciencia”.

Generosa en acreditar el trabajo de sus colaboradores, Elion los animó y apoyó cuando lo necesitaron. Más pendiente de los resultados conseguidos por su equipo que de su propia reputación, Elion se centró en las aplicaciones prácticas de su investigación y nunca dejó de tener en mente los pacientes cuyas enfermedades podían ser curadas con sus fármacos.

A raíz de la muerte de Elion, el 21 de febrero de 1999, el mismo director de Glaxo Wellcome afirmó: “la pasión que Gertrude Elion sentía por la ciencia fue únicamente superada por su compasión por la gente”.

Los esfuerzos por la investigación que realizó Gertrude Elion, al igual que hicieron Hitchings y Black, la llevaron a descubrir importantes fárma-

cos gracias a un nuevo abordaje basado en la integración de los estudios bioquímicos y los procesos fisiológicos. Sus aportaciones científicas deberían ser consideradas de mucho más valor, si cabe, teniendo en cuenta que en aquellos tiempos no se disponía de los sofisticados instrumentos de investigación que existen en la actualidad. Si bien la comunidad científica sabe que esta manera de investigar proporcionó herramientas farmacológicas de gran valor terapéutico, no es tan conocido lo que realmente aconteció tras cada descubrimiento. En el caso que nos ocupa, cabría destacar el perfil humano y profesional de aquella mujer que con la lucha y desde la modestia tanto aportó a la investigación farmacológica del siglo XX.

Bibliografía

- Autobiography of Gertrude B. Elion, the Nobel Prize in Physiology or Medicine 1988. *Oncologist*. 2006; 11:966-8.
- Colvin M. Gertrude Belle Elion (1918-1999). *Science*. 1999;284:1480.
- Elion GB. The George Hitchings and Gertrude Elion Lecture. The pharmacology of azathioprine. *Ann N Y Acad Sci*. 1993;685:400-7.
- Elion GB. The purine path to chemotherapy. En: Frängsmyr T, Lindsten J, editores. *Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1981-1990*. Singapur: World Scientific Publishing Co.; 1993. p. 447-68.
- Giner-Sorolla A. The excitement of a suspense story, the beauty of a poem: the work of Hitchings and Elion. *Trends Pharmacol Sci*. 1988;9:437-8.
- Holloway M. Profile: Gertrude Belle Elion. The satisfaction of delayed gratification. *Sci Am*. 1991;265:21-2.
- JWA.org. Where history lives and grows. Brookline: Jewish Women's Archive; c1998-2007 [consultado el 28 de marzo de 2007]. Disponible en: <http://www.jwa.org/exhibits/wow/elion/over.html>.
- Kent R, Huber B. Gertrude Belle Elion (1918-99). *Nature*. 1999;398:380.
- Koenig R. The legacy of great science: the work of Nobel Laureate Gertrude Elion lives on. *Oncologist*. 2006;11:961-5.
- Nobelprize.org. Gertrude B. Elion. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1988. Estocolmo: The Nobel Foundation; c1988 [consultado el 13 de julio de 2007]. Disponible en: http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1988/elion-autobio.html
- Raju TN. The Nobel chronicles. 1988: James Whyte Black, (b 1924), Gertrude Elion (1918-99), and George H. Hitchings (1905-98). *Lancet*. 2000; 355:1022.
- Zetterstrom R. G.B. Elion (1918-1999) and G.H. Hitchings (1905-1998): breakthrough in the treatment of childhood leukaemia. *Acta Paediatr*. 2006;95:898-900.

Rosalind Franklin: una vocación científica inquebrantable

Roser Gonzàlez-Duarte

Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona

“Rosalind Franklin (1920-1958) desempeñó un papel decisivo en uno de los avances más trascendentales de la ciencia del siglo XX: el descubrimiento de la estructura del DNA, la molécula que transmite la información de la herencia en todos los seres vivos, desde las bacterias al hombre. La estructura es la de la famosa doble hélice, que fue propuesta por primera vez por James Watson y Francis Crick, en Cambridge, en 1953. Una buena parte de los datos en que estaba basado este modelo provenía de los estudios de Rosalind Franklin en el King’s College de Londres. (...) Las contribuciones de Rosalind Franklin a la resolución de la estructura del DNA fueron cruciales. (...) Sentó las bases para el estudio cuantitativo de los diagramas de difracción y, después de la formulación del modelo de Watson y Crick, demostró que la estructura de doble hélice era consistente con los diagramas de difracción de rayos X de las dos formas A y B.”

Sir Aaron Klug, premio Nobel de Química 1982,
en el prólogo del libro *Rosalind Franklin y el DNA*, de Anne Sayre

Rosalind Franklin nació el 25 de julio de 1920 en Londres, siendo la primera hija, después de un varón, de una familia anglo-judía que cumplía con todos los estándares de la clase alta, con una estructura patriarcal sólida y una vida diaria que discurría en un ambiente familiar agradable y consecuente con los valores tradicionales. Sus padres, Ellis y Muriel Franklin, tenían antepasados notables. Jacob Waley, bisabuelo de Rosalind por línea materna, ingresó en la Universidad de Londres a la edad de 13 años para estudiar matemáticas. Era un hombre culto y brillante que más tarde se convirtió en un conocido abogado y ganó una cátedra de política económica. Escribió un libro sobre protocolos y relaciones de compraventa que aún hoy se mantiene vigente. Una hija suya, Cissie, fue la fundadora del Sindicato de Mujeres Judías y de la Oficina para la Ayuda en la Educación, organización que financiaba los estudios a jóvenes sin recursos económicos. En la familia se decía que Rosalind Franklin se parecía mucho a ella, tanto en lo físico como en la personalidad. Además,

varios miembros de la rama materna habían demostrado un talento especial para la literatura, la música y la pintura. En la otra rama de la familia, Caroline Franklin, abuela paterna de Rosalind, fue una autoridad en pedagogía y alcanzó una alta reputación como directora del Comité de Escuelas Londinenses en barrios marginales. Fundó el Club de Jóvenes Judíos del Este de Londres y se hizo cargo de un centro de asistencia para madres solteras y mujeres “desdichadas”. En la familia Franklin se consideraba que las mujeres debían dedicarse a las tareas sociales, y cuando Rosalind manifestó su intención de ir a la Universidad frustró los deseos de su padre, que defendía insistentemente que no era sensato dar una educación profesional a las mujeres y, aun admitiendo que pudiera haber excepciones, no deseaba ver a Rosalind entre ellas.

Desde los 15 años, cuando ya había demostrado en la escuela de St. Paul’s, famosa por su exigencia y rigor en la enseñanza, sus cualidades intelectuales, Rosalind Franklin tuvo muy claro

qué quería hacer. Presentía que su elevada dosis de racionalidad era difícilmente compatible con los temas de asistencia social, a los que sólo podría dar respuestas circunstanciales y subjetivas. No sin esfuerzo logró convencer a su padre de que la dejara ir a la Universidad, y en 1938 se matriculó en el Newnham College de Cambridge, institución exclusivamente femenina. Las alumnas de Newnham, al igual que las matriculadas en otros Colleges femeninos de Oxford y Cambridge, no eran consideradas “miembros de la Universidad”. A pesar del elevado grado de rendimiento y competencia que demostraban las mujeres en las diferentes carreras, el “privilegio” de la educación universitaria sólo podía concretarse en un grado de licenciatura “nominal”, sin poder alcanzar el de *Master of Arts*, reservado a los hombres, que confería el derecho a formar parte del órgano legislativo y por tanto a pertenecer al Senado de la Universidad. Esta discriminación se mantuvo hasta 1947.

La vida del *college* no fue excesivamente gratificante para Rosalind, pero resultó importante para su formación personal. En el segundo año de carrera estalló la guerra y muchos profesores, en algún caso departamentos enteros, fueron movilizados o desplazados a centros de investigación para trabajar en temas directamente relacionados con la guerra. Esta circunstancia empobreció la vida académica y generó un gran desconcierto. Fue así como Rosalind desarrolló la costumbre de trabajar por propia iniciativa, algo que mantuvo a lo largo de toda su vida profesional. Finalmente, en 1940, obtuvo la licenciatura, y aunque no consiguió la calificación de *first*, frustración que hizo mella en su autoestima, recibió comentarios extremadamente elogiosos del profesor de química y física, que le comunicó que su examen había sido excepcionalmente bueno.

Con sólo 22 años, y después de un breve periodo de investigación en el grupo de R.G.W. Norrish de la Universidad de Cambridge, recibió una oferta para investigar en la Asociación Británica para la Investigación sobre la Utilización del Carbón (BCURA), institución que tenía como objetivo aplicar los últimos conocimientos obtenidos en laboratorios pioneros, como el Cavendish de Cambridge, para una mejor utiliza-

ción del carbón como combustible de guerra. Allí se unió a un grupo de físicos jóvenes y realizó trabajos muy valiosos sobre la microestructura del carbón. De las cinco publicaciones científicas que realizó entre 1942 y 1946, figura como única autora en tres de ellas. Durante este periodo escribió además su tesis doctoral, que presentó en Cambridge en 1945. En el mundo de las microestructuras del carbón, Rosalind no sólo puso orden en un campo en el cual hasta entonces sólo había habido caos, sino que hizo contribuciones que aún hoy son referencia obligada y, personalmente, descubrió su pasión por la cristalografía.

Cuando terminó la guerra, Rosalind Franklin tenía la sensación de haber estado enjaulada durante demasiado tiempo en unas circunstancias tristes y agotadoras. En 1946 escribió a su buena amiga Adrienne Weill, intelectual, científica brillante y feminista convencida, con quien había mantenido una excelente relación en Cambridge, y le preguntó si conocía a alguien que necesitase una físico-química, pues ella se sentía libre y con ganas de dejar el trabajo. Adivinando sus deseos, Adrienne aprovechó un congreso en Londres sobre los avances en la investigación del carbón para presentarle a Marcel Mathieu, científico reconocido que además había alcanzado la reputación de héroe durante la resistencia. Mathieu quedó impresionado de la calidad del trabajo de Rosalind Franklin y pocos meses después, a principios de 1947, fue contratada en París como investigadora del Laboratorio Central de Servicios Químicos del Estado. No sólo esta oferta representaba un cierto triunfo personal, muy importante para ella después de los difíciles años en la BCURA, donde había trabajado mucho y en condiciones muy duras, sino que además Francia le brindó la oportunidad de una nueva forma de vivir, muy alejada del peso de las conductas tradicionales y los convencionalismos anglosajones. Allí continuó sus estudios sobre la estructura del carbón hasta 1950. Este periodo de su vida profesional es el que luego recordaría con más intensidad y añoranza, en el que además de su juventud y un ambiente abierto, cordial y amigable, en el laboratorio tuvo todo a su favor.

El mecanismo que explica cómo los seres vivos transmiten de generación en generación

sus características físicas no se intuía hasta que Mendel propuso las famosas leyes de la herencia, basadas en la transmisión de unos factores indivisibles, que hoy llamamos genes. Aunque los estudios genéticos en organismos muy diversos demostraban la universalidad de las leyes de la herencia, la naturaleza química del gen no se descubrió hasta mediados del siglo XX, unos cincuenta años más tarde del redescubrimiento del mendelismo. La idea errónea, ampliamente aceptada, que preconizaba que el material genético debía estar formado por proteínas, retrasó el descubrimiento de la verdadera naturaleza de los factores de la herencia aun después de disponer de evidencias claras a favor del DNA. De hecho, la falta de resultados convincentes con las proteínas estimuló la dedicación y el interés de científicos relevantes para descubrir el “secreto de la vida”.

Uno de los equipos que iba a desempeñar un papel relevante en este descubrimiento era la Unidad de Biofísica del King's College de Londres, creada a instancias de la Royal Society y del Medical Research Council (MRC), y dirigida por un físico reconocido: Sir John T. Randall. De acuerdo con las inquietudes del momento, esta unidad había sido designada para aplicar técnicas físicas, principalmente la cristalografía de rayos X, al estudio de moléculas biológicas relevantes, entre las que se encontraban en primera línea los ácidos nucleicos. Para reforzar esta línea de trabajo, Rosalind Franklin se incorporó al equipo de la Unidad de Biofísica en 1951. El King's era un centro de prestigio, fundado en 1829 por la Iglesia de Inglaterra, enraizado en la más pura tradición anglicana y dominado enteramente por hombres. No es de extrañar, pues, que una de las primeras indicaciones que recibió Rosalind Franklin al llegar fue que había dos comedores, uno exclusivamente masculino, frecuentado por clérigos, directores y miembros del claustro, y otro para el resto del personal. Al ambiente restrictivo del College, subrayando el peso de la tradición, que dificultaba la incorporación de una científica joven, ilusionada y entusiasta, con experiencia y profesionalidad más que suficientes para dirigir su propia línea de investigación, se sumaba el aspecto gris y triste de un Londres aún no recuperado de las graves

heridas de la guerra y, por encima de todo, la falta de aceptación e incluso la hostilidad manifiesta de algunos miembros del equipo receptor. Esta actitud se explicaba, en parte, porque el trabajo que Randall había asignado de forma clara y concreta a Rosalind, por carta y personalmente en las entrevistas previas a su incorporación, colisionaba frontalmente con los intereses y objetivos de Maurice Wilkins, el subdirector del grupo, que tenía experiencia previa sobre el estudio del DNA y asumió desde el primer momento que Rosalind Franklin no realizaría una investigación independiente sino que trabajaría bajo su dirección.

Sin embargo, era obvio que Rosalind Franklin no era una becaria predoctoral: esta científica se había ganado a pulso un reconocimiento como cristalógrafa y había publicado trabajos muy sólidos sobre la estructura del carbón. No sólo sus colegas le habían otorgado un reconocimiento explícito, sino que Randall había apreciado la calidad de sus trabajos al valorar su currículum, razón por la cual le había concedido la plaza. De haberle explicitado una relación de subordinación con Wilkins, probablemente ella no hubiera aceptado. Su primer trabajo al incorporarse al King's consistió en instalar un nuevo equipo de rayos X e introducir un conjunto de mejoras técnicas para optimizar el sistema de detección para el estudio de las fibras de DNA. Después de infinitos cálculos numéricos que le ocuparon largas horas de trabajo, y con la colaboración de Raymond Gosling, un joven investigador que trabajaba siempre con ella aunque Wilkins era quien figuraba como su director de tesis, obtuvo unos patrones de difracción excelentes. Eran sin duda las imágenes más claras del DNA obtenidas hasta entonces, y su estudio disipaba cualquier duda estructural anterior.

Entre los grupos de biofísicos del momento destacaba el Laboratorio Cavendish de Cambridge, dirigido por Sir Lawrence Bragg, cristalógrafo que había obtenido el premio Nobel junto con su padre, en 1915, por sus estudios sobre el efecto de los rayos X sobre las proteínas. Dada su especialidad, este equipo se proponía dilucidar la estructura tridimensional de proteínas que ya habían sido caracterizadas bioquímicamente y que tenían relevancia biológica. Al acabar la

guerra, Francis Crick se incorporó a este equipo para hacer la tesis doctoral y más tarde lo haría un americano joven y ambicioso, Jim Watson, genuinamente interesado en el estudio de la estructura del DNA. Entre ellos se estableció una relación empática, alimentada por largas discusiones científicas en el laboratorio y en el *pub*, comentarios y valoraciones sobre los últimos experimentos con ácidos nucleicos, y por sus disquisiciones y discrepancias respecto a los métodos que Pauling utilizaba para abordar la estructura del DNA. Finalmente, las últimas palabras eran críticas a sus amigos del King's, que según ellos, a pesar del generoso apoyo oficial recibido y unos cuantos años de dedicación, no habían sido capaces de proponer una estructura coherente.

La relación entre Crick y Wilkins, inicialmente cordial pero distante, se fue aproximando gracias a las visitas constantes de este último a Cambridge. En estos encuentros comentaba los últimos resultados del trabajo de Rosalind Franklin, trataba de ponerse al día periódicamente a través de Gosling, y al mismo tiempo aprovechaba cualquier ocasión para lamentarse de la pésima relación entre él y Rosalind Franklin. Por mucho que él lo intentaba, decía que era imposible trabajar con ella. El joven Watson pronto se unió al dúo y participaba muy activamente en las discusiones científicas. A su vez, él recibía información de cómo avanzaba el trabajo de Pauling, su rival más peligroso, y les sorprendía continuamente con las últimas novedades del modelo que estaba construyendo. Watson, a su vez, no desperdiciaba la ocasión para ridiculizar y criticar a Rosalind Franklin, la dama negra del DNA, como escribió en el libro *The double helix*, en el cual relata su visión del descubrimiento. Ella era el único miembro excluido de este "círculo selecto", a pesar de haber obtenido hasta el momento las mejores imágenes de difracción de rayos X sobre cristales de DNA, a partir de las que Watson y Crick obtendrían datos cruciales para el modelo estructural que ya habían empezado a construir.

Ni la carrera frenética que se estableció a finales de 1952 entre Watson-Crick y Pauling para dilucidar la estructura del DNA, ni la intuición y clarividencia de Crick y Watson para visualizar

una estructura dimérica (cada hebra podría servir de modelo durante la replicación) y helicoidal (ideal para mantener los enlaces entre los átomos que la forman y generar una estructura estable), pueden servir de excusa ni atenuante de ningún tipo para justificar las formas que se utilizaron para "apropiarse" de los datos experimentales de Rosalind Franklin. Como escribió el mismo Watson: "*Rosy, of course, did not directly gave us her data. For that matter, no one at King's realised they were in our hands*". Watson olvidaría después que para proponer el modelo del DNA necesitaban una base experimental sólida, y que las imágenes que garantizaban esta solidez se habían obtenido a espaldas de su autora con la complicidad de Wilkins, quien había facilitado a Watson la entrada al laboratorio de Rosalind Franklin y le había indicado el lugar donde se encontraban. Bragg también ofreció una ayuda inestimable a los suyos, facilitándoles datos confidenciales. Como responsable científico y evaluador del área de cristalografía del MRC, tenía un informe con todos los datos del último año del trabajo de Franklin; datos que, cuando se los pidieron, puso al alcance de Watson y Crick.

Sin despreciar la gran capacidad intelectual y la visión analítica de Crick, sobradamente demostrada en sus contribuciones científicas posteriores sobre la lectura del código genético y la hipótesis del adaptador, entre otras, ni la inquietud científica genuina, la capacidad de relación y la pasión irrefrenable por el tema del joven Watson, y sin olvidar finalmente los trabajos iniciales de Wilkins, es evidente que la aportación de Rosalind Franklin fue minimizada primero y utilizada indebidamente después.

La estructura del DNA representa el descubrimiento más importante en biología del siglo XX. El modelo, basado en dos cadenas antiparalelas que giran hacia la derecha formando una doble hélice, resolvía dos temas cruciales: la replicación del material hereditario y la capacidad de incorporar cambios graduales en la información genética, que es la base de la evolución. También explicaba las famosas reglas de Chargaff, estableciendo A-T y C-G como los únicos apareamientos nucleotídicos posibles.

Bragg y Randall nunca salieron en su defensa, y aun conociendo los hechos mantuvieron una

notable indefinición. La ausencia de Rosalind Franklin entre los autores del conocidísimo trabajo sobre la estructura del DNA, publicado en la revista *Nature* en 1953, es difícil de justificar. El editor le solicitó un trabajo que acompañaría al de la doble hélice, en el mismo número de la revista pero en tercer lugar. El orden no era trivial, y tampoco el contenido ni la trascendencia eran comparables. El primero era el de Watson y Crick, después uno de Wilkins con A.R. Stokes y H.R. Wilson, y finalmente el de Rosalind Franklin con Gosling. Sin sospechar de la fuente de información sobre la que se apoyaba la estructura de Watson y Crick, Rosalind Franklin puntualizó en su trabajo que los datos que ella había obtenido “estaban de acuerdo” con el modelo propuesto. La concesión del premio Nobel a Watson, Crick y Wilkins (1962) también ha sido discutida y cuestionada. Para los dos primeros nadie duda de que sea un galardón merecido. En el caso de Wilkins es muy probable que el peso institucional del King's, la institución británica oficialmente

encargada del estudio del DNA, contribuyera y reforzara su nominación. En cuanto a Rosalind Franklin, teniendo en cuenta que el máximo número de galardonados es tres, es muy probable que no hubiera sido nominada. Sin embargo, esta alternativa no se pudo ni tan siquiera considerar. Rosalind Franklin murió de cáncer en 1957.

Bibliografía

- Klug A. Rosalind Franklin and the discovery of the structure of DNA. *Nature*. 1968;219:808-10.
- Maddox B. Rosalind Franklin. *The dark lady of DNA*. London: Harper Collins Publishers, 2003.
- Sayre A. Rosalind Franklin and DNA. New York: Norton, 1975.
- Watson JD. *The double helix: a personal account of the discovery of the structure of DNA*. New York: Atheneum, 1968; London: Weidenfeld and Nicolson, 1981.
- Wilson HR. The double helix and all that. *Trends in Biochemical Sciences*. 1988;13:275-8.

Dorothy Hodgkin

Jordi Benach Andreu

Department of Biological Sciences, Columbia University, New York, USA

“Había algo mágico en su persona. No tenía enemigos, incluso entre los que había echado por tierra sus ideas científicas o con los que tenía opiniones políticas completamente opuestas. De la misma manera que la cámara de rayos X atravesaba la belleza intrínseca que hay bajo la áspera superficie de las cosas, también lo hacían su cordialidad y gentileza hacia la gente en la que podía descubrir un fondo de bondad, aun en los científicos más desagradables. Sus visitas al laboratorio eran maravillosas, como la primavera misma. Dorothy será recordada como una gran química y una persona piadosa, tolerante, gentil, que amaba a la gente, y protagonista fiel de la Paz.”

Max Perutz

Dorothy Mary Crowfoot empezó su carrera científica en una escuela para niños de padres liberales y pocos recursos. A los diez años, Dorothy fue a clase en la rectoría de Beccles en Suffolk (Reino Unido), donde los profesores, buscando una manera liberal de enseñar ciencia, basaban la mayoría de las clases en prácticas. Dorothy quedó fascinada al ver los cristales azules de sulfato de cobre y ella misma escribió más tarde: “desde entonces la química y los cristales me cautivaron para siempre”.

Dorothy Mary Crowfoot nació el 12 de mayo de 1910, en El Cairo. Durante sus primeros años de vida, su familia gozó de una típica vida de ingleses expatriados administrando las colonias del Imperio Británico. Vivían confortablemente en El Cairo, “con vistas a las pirámides” y con el padre (John Crowfoot) trabajando para el Departamento de Educación en Egipto. El tipo de trabajo que hacía su padre, arqueólogo, experto en los clásicos y ocupándose de las escuelas en las zonas de interés del Imperio Británico (entonces en su etapa más expansionista), obligaba generalmente a que Dorothy y sus hermanas vieran a sus padres únicamente durante unos meses al año. Ello marcó a Dorothy, que era la mayor de las hermanas, de por vida, incitándole a desarrollar un espíritu independiente. De El Cairo se trasladaron a

Jartum, en Sudán. “Todavía puedo ver Abu Simbel al atardecer, en la orilla del Nilo, y los espejismos del desierto en los alrededores de Jartum”, escribiría más tarde en su autobiografía. Cuando no estaban en África, la casa familiar, a menudo sin los padres, era Geldeston, cerca de Norfolk, en Inglaterra. Fue allí donde la madre de Dorothy, Molly, quizás a raíz de su propia frustración por no haber podido estudiar medicina, se dedicó de pleno a apoyar la pasión de Dorothy por la química. Le compró varias publicaciones que recogían seminarios de la Royal Institution, de Sir William Bragg, titulados “Sobre la naturaleza de las cosas”, y su elegante introducción emocionó a la impresionable Dorothy, quien más tarde escribiría: “Tenemos que darnos cuenta de que, en cierta manera, en los últimos veinticinco años nos han regalado unos nuevos ojos. Los descubrimientos sobre la radiactividad y los rayos X han cambiado todo. Ahora podemos concebir muchas cosas que antes nos eran imposibles, podemos ver un nuevo mundo fascinante, esperando a ser desenmascarado. (...) En términos generales, el descubrimiento de los rayos X ha mejorado nuestro sentido de la vista unas mil veces y ahora somos capaces de ver los átomos individuales y las moléculas”. Dorothy fue aceptada en el programa de química en el College para

mujeres de Somerville, en Oxford, en 1928. Supo de su aceptación por telegrama, que le llegó a casa de su abuela, en San Remo (Italia), donde se estaba preparando para una expedición arqueológica a Jordania codirigida por su padre. Esta expedición le proporcionó la posibilidad de experimentar por sí misma la pasión por la exploración del Mundo Antiguo que tanto cautivaba a sus padres. En Jerash descubrió cómo los mosaicos seguían unos patrones simétricos, hechizándola y resultando ser una idónea preparación para lo que tendría que hacer más tarde, cuando examinara el orden tridimensional de los cristales. Así pues, llegó a Somerville con 18 años y con una madurez y experiencia que sobrepasaban de largo las típicas de las chicas de su edad. Desgraciadamente, las oportunidades para las mujeres en Oxford en ese tiempo no eran muchas. Si bien había ya mujeres estudiando en Oxford desde hacía cincuenta años, no se les había dado la posibilidad de graduarse hasta 1920. Su tía Dolly se comprometió a ayudarla económicamente con 200 libras al año, lo que significó para Dorothy que no tuviera problemas económicos, al menos de inmediato. Durante el tiempo que Dorothy estudió en Oxford, todavía había profesores que echaban a las estudiantes de clase o simplemente las ignoraban. Para colmo, el prestigioso club de químicos Alembic no aceptaba mujeres como miembros. La química en Oxford, en ese tiempo, era principalmente una disciplina experimental y se optaba por una separación muy clara entre las diferentes especialidades. Nadie se preocupaba por explicar la diferente reactividad de los distintos elementos, ni cómo la estructura tridimensional de una molécula estaba relacionada con su función. Era como cocinar: siga usted la receta y observe el resultado. Esto, obviamente, no era para lo que Dorothy había ido a Oxford, aunque como era normal en ella se adaptó obedientemente y se dedicó de forma plena y rápidamente a las clases, lo que le dio un conocimiento enciclopédico que fue de gran valor para su posterior carrera científica. Fue en la biblioteca de Oxford donde, por propia cuenta, descubrió que la difracción de los rayos X en los cristales podía proporcionar información sobre la estructura de los átomos/moléculas que los for-

man. Entonces sólo se conocía la estructura de minerales o sales simples, con pocos átomos, pero Dorothy pensó, allí mismo, que la estructura tridimensional de las moléculas biológicas (con miles de átomos) podría revelar la base fundamental de la vida misma. En 1932 se licenció con un grado de primera clase (fue la tercera mujer en conseguirlo en química en Oxford) y seguidamente empezó a buscar un tutor para su proyecto de tesis doctoral.

John Desmond Bernal, profesor de la Universidad de Cambridge, aceptó a Dorothy como alumna para su programa de doctorado. Bernal era una figura desafiante y poco convencional, que fascinaba a todo el mundo que hablara con él, entre ellos a Dorothy. Su destacada capacidad para desarrollar ideas insólitas sobre casi cualquier tema (ciencia, política, estética o moralidad) le dio el apodo de Sage (sabio) ya en su época de joven estudiante en la Universidad. Su personalidad influyó enormemente en la vida de Dorothy, y ambos mantuvieron una relación de amistad y profesional de por vida, que marcó profundamente el desarrollo personal y científico de Dorothy. Bernal, comunista militante, se había afiliado al Partido Comunista en 1923. Creía apasionadamente en la aplicación de la ciencia a la prosperidad de la humanidad y que sólo el estado socialista podía crear una organización capaz de implementar las ideas científicas con valor político. Sus visiones utópicas incluían también el amor libre y las relaciones sexuales sin restricciones entre hombres y mujeres. Los estudios de Bernal sobre la estructura atómica por cristalografía de rayos X de los esteroides (que incluyen las hormonas sexuales, el colesterol y la vitamina D) demostraron por primera vez la capacidad de esta técnica en la determinación de la posición exacta de los átomos de las moléculas. Dorothy se puso a trabajar en el mismo tema: los esteroides. Trabajar en Cambridge la apasionó, tanto por la calidad del equipo de investigación del laboratorio de Bernal como por el ambiente amigable que se respiraba. Además, en Cambridge no tenía que dar clases, algo que agradecía ya que le dejaba más tiempo para dedicarse a la investigación. Uno de los trabajos publicados en el laboratorio de Bernal fue la primera exposición a rayos X de

un cristal de proteína. Dorothy y Bernal se dieron cuenta de que los cristales de proteínas necesitaban estar en una atmósfera húmeda; si los cristales se secaban, se degradaban y la difracción de los rayos X y la información sobre su estructura interna se desvanecían. La mayoría de los cristalógrafos de rayos X coinciden en que este momento marcó el principio de la cristalografía de las proteínas.

Durante el segundo trimestre tras empezar a trabajar con Bernal, la Universidad de Oxford la reclamó, ofreciéndole una beca de investigación con responsabilidades de enseñanza, que podía evolucionar en una plaza fija e independiente. Dorothy aceptó la plaza en Oxford en 1934, ya que le daba la oportunidad de formar su propio grupo de investigación independiente, y empezó a buscar dinero para comprar el equipo de laboratorio necesario. Había pasado menos de una década desde que Fred Banting y Charles Best purificaron la insulina, y Dorothy fue la primera persona que obtuvo fotografías de la difracción de cristales de una proteína. Éste es el primer paso para entender la estructura atómica de esta proteína y cómo funciona en el organismo. Las fotografías fueron publicadas en la prestigiosa revista *Nature*. En otra faceta de su vida, tal vez por curiosidad o ingenuidad, Dorothy decidió visitar España durante la Semana Santa de 1936, a las puertas de una guerra civil inminente. Fue, un poco como excusa, a ver iglesias, escribiendo cada día a su madre sobre la catedral de Burgos u otras atracciones turísticas del norte del país, pero interesada en los acontecimientos políticos y en las reuniones de izquierdas de cada pueblo que visitaba. A su vuelta a Oxford, Dorothy concluyó finalmente su tesis doctoral sobre la química y la cristalografía de unos cincuenta esteroides, y obtuvo el título de doctor en el verano de 1936. Fue entonces cuando conoció a Thomas Hodgkin, de “cabello claro y ojos azules, idealista, intelectual, romántico, apasionado, delgado y un poco loco”, y descendiente del famoso Thomas Hodgkin (1798-1866) que había identificado una forma de cáncer llamada hoy “enfermedad de Hodgkin”. En aquel entonces, Thomas fumaba como un carretero y bebía como un cosaco; militante del Partido Comunista, vendía el *Daily Worker* por las

esquinas y estudiaba magisterio. Aun así, su primer encuentro con Dorothy fue casi amor a primera vista, y poco tiempo después decidieron casarse. A principios de 1938, el principal tema de investigación en el laboratorio de Dorothy era casi exclusivamente el estudio estructural de las proteínas, además de la insulina y la lactoglobulina, aunque también se puso a trabajar con cristales de enzimas digestivas como la lisozima. El trabajo estructural sobre proteínas quedaría eclipsado por el descubrimiento de Francis Crick y James Watson, en el año 1953, de la estructura del DNA. Sin embargo, en 1938 la resolución a escala atómica de las proteínas era un objetivo inalcanzable. Max Perutz (Premio Nobel 1962) empezó a trabajar en ese momento con cristales de hemoglobina en el laboratorio de Bernal. Thomas no había podido encontrar un puesto en Oxford y trabajaba en Edimburgo. Desde la boda sólo había podido vivir con Dorothy unos días al mes. Pero para Dorothy los fines de semana eran más que necesarios para la dedicación que precisaba su trabajo científico, y la relación estaba basada en una correspondencia diaria y cariñosamente fiel. Sin casa propia, y con la Segunda Guerra Mundial casi a la vuelta de la esquina, Dorothy se quedó embarazada. Su primer hijo, el pequeño Luke, nació en diciembre de 1938. Aunque otros problemas acechaban a la joven madre, con solo 28 años sufrió un ataque agudo de artritis reumatoide. Cuando volvió a Oxford después de la baja por maternidad, se puso a trabajar con los nuevos cristales de insulina y se dio cuenta de que sus manos estaban tan deformadas que no podía encender el aparato de rayos X del laboratorio y tuvieron que adaptarlo para que pudiera usarlo. En un viaje a Edimburgo para dar un seminario sobre el virus del mosaico del tabaco, representando a Bernal en una conferencia internacional sobre genética, Dorothy y Thomas se dieron cuenta de que las cosas no iban bien en el mundo. Los delegados rusos no se presentaron, los alemanes tampoco y los franceses fueron llamados a su país. Cuando los Hodgkin volvieron a Ilmington, la Segunda Guerra Mundial había empezado. Aun así, la guerra no tuvo mucho impacto en la vida de Dorothy. Thomas no tuvo que ir a la guerra porque padecía narcolepsia y pudo encontrar

trabajo un poco más cerca de Dorothy. Ella continuó su trabajo con yoduro de colesterol, un derivado del colesterol en el que el átomo de yodo, al ser mucho más pesado que el resto de los átomos de carbono que forman la molécula, facilitaba la resolución atómica de ésta. Fue un “trabajo notable” para Dorothy y a finales de 1942 fueron capaces de construir un modelo tridimensional hecho de alambres y corcho que mostraba la posición de cada átomo de la molécula de colesterol. No sólo fue el primer análisis cristalográfico completo sino que, además, fue el primero sobre una molécula de importancia biológica. Max Perutz recalca que “fue la estructura de la molécula orgánica más compleja hasta entonces”. Pero la hazaña no sólo se quedó en eso, sino que Dorothy demostró que el uso de un átomo pesado en una molécula grande es suficiente para resolver la estructura a escala atómica de todos los átomos que la forman; un método que todavía se usa hoy en todos los laboratorios de cristalografía del mundo. Con este mismo método estudió otro compuesto orgánico que acababa de ser aislado y que tenía una importancia clínica inmensa en tiempos de guerra: un antibiótico, descubierto sólo diez años antes por Alexander Fleming en Londres, llamado penicilina. Hasta entonces, la única manera de obtener penicilina a gran escala requería la fermentación de un hongo que la produce de manera natural o su síntesis con técnicas de química orgánica. Pero la estructura atómica de la penicilina (requisito imprescindible para su síntesis) no se conocía. Dorothy fue la candidata obvia para enfrentarse a este problema, aun estando embarazada de su segundo hijo. Prudence Elizabeth nació el 23 de septiembre de 1941, pero ya a mediados de octubre volvió al laboratorio para reanudar sus clases y la investigación. Sin embargo, la elucidación de la estructura de la penicilina duró más años que la guerra. Dorothy hizo uso de los primeros ordenadores disponibles en la época para poder resolver la estructura de la molécula gracias a una colaboración con el Instituto de Tecnología de California (CalTech). Unos años más tarde, ella misma ayudó a la creación del primer laboratorio de computación de Oxford, ya que se dio cuenta, rápidamente, de que los ordenadores

podían mejorar y sobre todo acelerar los cálculos cristalográficos, que hasta entonces se hacían con lápiz y papel. De esta manera los ordenadores abrirían la posibilidad de resolver estructuras con aún más átomos y más complicadas. En 1944 Dorothy se quedó embarazada de su tercer hijo, pero esta vez el embarazo resultó ser mucho más complicado que los dos anteriores. Debilitada, y en dos ocasiones con hemorragias, volvió a dar clases en septiembre y a mediados de mes sufrió un aborto. En mayo de 1945 resolvió la estructura tridimensional de la penicilina, y aunque la estructura no se publicó hasta 1949, muchas compañías farmacéuticas pudieron sintetizar durante la posguerra derivados de la penicilina, con propiedades especiales, compuestos que aún se incluyen en el arsenal de antibióticos que hoy en día tenemos a nuestro alcance.

A pesar de su posición estelar en la comunidad científica, gracias a la hazaña de resolver las estructuras atómicas del colesterol y de la penicilina, la situación de Dorothy en Oxford era otra cuestión, debido al sistema bizantino de juntas y comités que controlaban los nombramientos de plazas en esta universidad. Dorothy todavía no gozaba de una plaza y no podía participar oficialmente en ninguna decisión sobre el futuro de la cristalografía en su universidad. Este tratamiento injusto, que podría parecer el resultado de un cierto machismo por parte de la universidad, también lo padecieron otros científicos como William Hume-Rothey, que dejaría como legado la base de la metalurgia moderna. De hecho, el factor común entre Dorothy y los otros científicos sin plaza oficial tenía más relación con el carácter pionero de su investigación científica que con el género. En mayo de 1946, Dorothy dio a luz su tercer hijo: Toby.

La falta de un empleo estable para Thomas y su ausencia en el hogar dejaba a Dorothy como sostén principal de la familia, con sólo una beca de la facultad. Su hija Elizabeth recuerda que, en comparación con las otras niñas de la escuela, en su familia siempre parecía que faltara dinero: “era básicamente ir de una crisis económica a otra”. En el laboratorio, el nuevo reto era la estructura de otra molécula aún más compleja que la penicilina y el colesterol: la vitamina B12. Dorothy se interesó por esta molécula, que tam-

bién contenía un átomo pesado: un átomo de cobalto. Era la mayor molécula que nadie se había planteado resolver por cristalografía de rayos X. Para esta tarea estableció una colaboración con el National Bureau of Standards Western Automatic Computer de la Universidad de Los Ángeles, que le permitió usar su ordenador (en 1953 el más potente del mundo) para procesar los datos de difracción de los cristales de la vitamina B12, y en mayo de 1955 Dorothy publicó otro artículo en *Nature* sobre la estructura de esta vitamina.

Durante ese tiempo después de la guerra, a finales de los años 1940, una multitud de nuevos investigadores pasaron por su laboratorio. Una de ellas fue Margaret Roberts, que trabajó durante un año con el antibiótico gramicidina S. Desde la perspectiva de Dorothy, la Srta. Roberts no fue un éxito de su laboratorio, ya que Margaret no sacó buenas notas y finalmente dejó la química por la carrera de derecho. Años después, como Margaret Thatcher, fue nombrada líder del Partido Conservador y Primer Ministro del Reino Unido. A pesar de las diferencias políticas entre ambas mujeres, siempre mantuvieron una relación correcta que duró toda la vida; y en su momento la mayor frustración de Dorothy había sido constatar que Margaret no sería una buena científica...

Dorothy, a diferencia de algunos químicos escépticos, siempre pensó que era posible resolver la estructura de las proteínas. Durante una visita a Oxford, Linus Pauling, de CalTech, planteó a la comunidad científica que las proteínas debían estar compuestas por una estructura "sinuosa" a la que llamó "hélice alfa", y en octubre de 1953 organizó una conferencia internacional en Pasadena para tratar el tema. Dorothy, por supuesto, fue invitada, y con toda ingenuidad relleno minuciosamente la solicitud para el visado norteamericano, incluyendo todas las organizaciones a las que había pertenecido, relacionadas con el partido laborista británico, la paz mundial y el desarme nuclear. Para su asombro, el visado le fue denegado, junto con el de Bernal (quien nunca había escondido su militancia comunista). En vez de ir a la conferencia de Estados Unidos, Dorothy y Bernal fueron a Moscú. Sus días en Cambridge le habían incul-

cado que la Rusia Soviética era una sociedad ideal, una visión reforzada por su marido Thomas. Las historias que salieron en la posguerra sobre el régimen asesino de Stalin le preocupaban, pero las interpretaba (al menos al principio) como propaganda anticomunista.

La década de 1950 fue una época asombrosa para los científicos involucrados en moléculas biológicas. En 1953, James Watson y Francis Crick, trabajando en el laboratorio de Max Perutz en Cambridge, consiguieron resolver la estructura del DNA. El método que usaban era el modelaje (utilizando los datos cristalográficos de Rosalind Franklin, que desgraciadamente falleció antes de que fuera premiada por su proeza), intentando explicar la difracción de los rayos X con un modelo tridimensional hecho a mano. A Dorothy este método no le gustaba. Ella quería "ver" la molécula a través del análisis matemático y directo de los datos experimentales de la difracción de los rayos X por los cristales. Mientras tanto, Max Perutz nunca había dejado de trabajar con la hemoglobina, y fue durante una visita a Cambridge que Dorothy le sugirió que buscara más de un derivado metálico para poder "ver" la estructura de esta proteína. Al cabo de un tiempo, un miembro del laboratorio de Max Perutz, John Kendrew, resolvió la estructura de la mioglobina, y más tarde el mismo Perutz publicó la estructura de la hemoglobina (unas cuatro veces más grande que la de la mioglobina). En 1955, un poco a la fuerza debido al reconocimiento internacional, la Universidad de Oxford le dio una plaza de *lecturer*, y al año siguiente la Royal Society la premió con la Medalla Real, siendo la primera mujer en recibir este honor. Más tarde, gracias a la misma organización, Dorothy obtuvo una plaza como Catedrática de la Royal Society en Oxford. Fue la primera en tener ese título en la Universidad, y la segunda en todo el país. Esta plaza finalmente dio a Dorothy un salario suficiente como para no tener que dar clases ni ocuparse de responsabilidades administrativas que no fueran las de su propio laboratorio.

A mediados de la década de 1950, las figuras más importantes en cristalografía coincidían en afirmar que Dorothy era el exponente supremo de este arte. Su puesto en la Royal Society

la situaba en la elite científica. Dorothy fue anunciada como la única receptora del Premio Nobel de Química el 29 de octubre de 1964 por su trabajo sobre “el análisis por rayos X de moléculas complejas”. La manera en que Dorothy recibió la noticia sobre el premio fue, en cierto modo, típica del estilo de vida un poco caótico de los Hodgkin. El telegrama de la Academia Real Sueca llegó a su casa en Oxford, pero Dorothy estaba en Ghana con Thomas, quien ejercía de director del nuevo Instituto de Estudios Africanos en la Universidad de Ghana. Al primer telegrama siguieron muchos otros, y la sobrina de Dorothy (siempre consciente de la necesidad de ahorrar dinero) decidió enviarlos por correo marítimo. Los telegramas llegaron tres meses más tarde. La ceremonia de entrega del Premio Nobel, en diciembre de 1964, fue un acontecimiento familiar. Sólo Martin Luther King, que había recibido el Premio Nobel de la Paz ese mismo año, tenía un número de acompañantes mayor. El Premio Nobel cambió la vida de Dorothy radicalmente, pues se dio cuenta de que le daba la capacidad de ejercer influencia más allá del mundo científico. Ha sido la primera y única mujer británica hasta ahora en recibir el premio, y la quinta en recibirlo en seis décadas. Las otras dos mujeres ganadoras del Premio Nobel de Química fueron Marie Curie en 1911 y su hija Irene en 1935. Al Premio Nobel le siguió la Orden de Mérito, el honor más alto que puede recibir un ciudadano británico, y que constituye un regalo personal de la reina. Aunque la invitaron a dar seminarios y conferencias en los cinco continentes, algo que nunca cambió en absoluto en Dorothy fue su completa falta de vanidad.

En la década de 1960 Dorothy se ocupaba de su grupo de investigación, compuesto por unas quince personas: estudiantes de doctorado y posdoctorados, e investigadores *senior*. Era un laboratorio extremadamente afable, lleno de gente joven, la mitad extranjeros, y siempre preparados para discutir acaloradamente sobre cualquier tema. Se crearon amistades y relaciones que duraron de por vida. Guy Dodson y Eleanor Collier, dos miembros del grupo, se casaron en 1965. Un visitante que pasara por el laboratorio habría tenido la impresión de un caos absoluto, con papeles amontonados por doquier,

discusiones apasionadas sobre temas que no tenían nada que ver con la ciencia, y el bebé de los Dodson en un balancín colgando a la entrada. Guy Dodson, con la ayuda de compuestos de cadmio, plomo y uranio sintetizados por una nueva adquisición del laboratorio (Tom Blundell), pudo resolver finalmente la estructura de la insulina. Había sido la primera proteína en ser estudiada por difracción de rayos X en los años 1930, en el laboratorio de Bernal, y una hazaña que tardó 34 años en completarse. De hecho, el trabajo publicado sobre la estructura de la insulina es el análisis más completo por rayos X de una molécula biológica. En los años 1970 el grupo se fue disolviendo: Tom Blundell se fue a la Universidad de Sussex en 1974, Guy y Eleanor Dodson se fueron a la Universidad de York en 1976, y la mayoría de los científicos visitantes extranjeros volvieron a su país.

La paz internacional y el conocimiento habían sido la preocupación de Dorothy desde pequeña, influenciada por la pérdida de cuatro tíos en la Primera Guerra Mundial, la asamblea general a la cual la llevó su madre en 1925, la falta de cualquier prejuicio racial en las amistades que trababa su madre con otras mujeres de Egipto, Sudán y Jerusalén, el llegar a la mayoría de edad bajo la influencia de Bernal y otros amigos de Cambridge, el pensamiento del Grupo Científico Contra la Guerra y que a través de contactos personales seguía el progreso de los conflictos en España y en China y el surgimiento del fascismo en Alemania. En 1970 fue elegida Rectora de la Universidad de Bristol, la primera mujer en el país, salvo miembros de la familia real, en ocupar ese puesto. Ello le permitió usar su influencia para luchar contra los recortes de fondos para la educación y la transformación de becas en préstamos para estudiantes. A mediados de los años 1970 fue elegida Presidenta de las Conferencias Pugwash sobre Ciencia y Asuntos Mundiales. Las conferencias Pugwash fueron inspiradas por Bertrand Russell, quien en 1955 hizo un llamamiento histórico en contra de la guerra, en un momento en que se empezaba a disponer de armamento nuclear. El documento, firmado también por Einstein, recibió el nombre del Manifiesto Russell-Einstein. En 1970, Dorothy aceptó ser miembro de una Comisión de

Investigación sobre los Crímenes de Guerra de Estados Unidos en Vietnam.

Una vez el problema con los visados estuvo arreglado, visitó regularmente Estados Unidos y Canadá, así como Rusia y los otros países de la Europa del Este. Pero tres países, China, Ghana e India, fueron los que tuvieron mayor impacto en su vida, sea porque tuvo a científicos de esos países en su laboratorio o por simple interés. Para ella la ciencia no tenía fronteras, y Dorothy nunca animaba a sus visitantes extranjeros a que se quedaran permanentemente en su laboratorio (los Dodson fueron una excepción). Al contrario, en particular a aquellos que venían de países en vías de desarrollo les incitaba a que volvieran y llevaran consigo las aptitudes aprendidas en su laboratorio. Cuando en una ocasión un miembro de su laboratorio procedente de la India le comentó que era mejor irse a Estados Unidos porque la India era pobre, ella le espetó: "Mira Van, el trabajo que hice en las condiciones más difíciles me dio la mayor satisfacción". En su último discurso para los estudiantes como rectora de la Universidad de Bristol recalcó que esperaba que "vivan modestamente y hagan cosas importantes".

Dorothy se jubiló como catedrática en 1977, a la edad de 67 años. Con clara desilusión por parte de la Universidad de Oxford, Dorothy hizo que sus aparatos de laboratorio (obtenidos a través de ayudas independientes de la universidad) fueran a parar al nuevo laboratorio de los Dodson en la Universidad de York. Dorothy permaneció extremadamente ocupada con sus otros quehaceres: su presidencia de Pugwash, la ayuda médica y científica para Vietnam, Laos y Kampuchea, y su puesto en el comité de la Unión Internacional de Cristalografía. En marzo de 1982, Dorothy, su marido Thomas y su hija Elizabeth decidieron realizar una excursión por la pequeña zona de Tolon en Grecia, y aunque "todo parecía perfecto y muy felices" Thomas se sintió mal de repente y falleció tres días después de un ataque al corazón. Dorothy lo dispuso todo para que le enterraran ahí mismo, en el cementerio del pueblo griego sobre una colina con vistas al mar y cercado por colinas. Era el deseo de Thomas que le enterraran allá donde muriera. Dorothy le echaba terriblemente de

menos, tanto que cambió visiblemente su apariencia física. Su dolor no fue menor aunque durante los últimos años juntos el afecto de Thomas había sido compartido. Y no fue hasta la aparición póstuma de un libro de sonetos escrito por Thomas, titulado "Don Tomás", dedicado no sólo a Dorothy sino también a Maire Gaster, la "Beatriz de su Dante", que quedó claro que Thomas había tenido una aventura amorosa con Maire. Thomas y Maire fueron amantes durante los últimos años de su vida, y Dorothy, quizá por resignación o amor, lo soportó pensando que era lo mejor para él durante sus numerosos viajes y ausencias.

El final de la guerra fría la llenó de ilusiones de que finalmente pudiera ocurrir un desarme nuclear. El conflicto entre los árabes y los israelíes en el Medio Oriente no la dejaba dormir y empezó a hablar con gente que conocía en el Instituto Weizman, en Rehoboth, y en la Universidad de Birzeit, en Cisjordania, para intentar hacer uso de su influencia para que al menos científicamente hubiera colaboraciones. En 1993, el congreso de la Unión Internacional de Cristalografía tuvo lugar en Pekín, y Dorothy, con 83 años, decidió acudir ante la preocupación de su familia y de los organizadores. Sin embargo, todo fue bien y a su visita no le faltaron sus contribuciones entusiastas. El 29 de julio de 1994 Dorothy falleció en su casa, rodeada por su familia. Fue enterrada en una ceremonia simple en la iglesia local de Ilmington.

El legado científico de Dorothy Crowfoot Hodgkin es inmenso. Con los avances en biología molecular y la secuenciación del genoma de muchos organismos es posible purificar un sinfín de proteínas. De la misma manera que Dorothy hizo en los años 1930, el primer paso es la cristalización de la proteína, lo cual sigue siendo una tarea difícil. Una vez se han obtenido los cristales, los métodos desarrollados en el laboratorio de Dorothy se siguen usando todavía en todo el mundo para estudiar la estructura atómica de las proteínas. A mediados de 2007 hay 43.186 estructuras biológicas en la Base de Datos de Proteínas (<http://www.rcsb.org/pdb/>), y se han generado los llamados Centros de Genómica Estructural en el mundo, donde se resuelve una estructura de proteína cada semana. Conocer la

estructura atómica de las proteínas es el primer paso para saber cómo funcionan y poder entender a escala molecular la vida misma.

Agradecimientos

Esta biografía está basada principalmente en la excelente obra de Georgina Ferry: *Dorothy Hodgkin: A life* (Granta Books, London). Agradezco a Georgina Ferry su ayuda con las citas personales de Dorothy Hodgkin; a Eleanor Dodson, de la Universidad de York, su información y material biográfico; a la familia de Dorothy Hodgkin las citas personales de su autobiografía; y a Kathleen Kehoe y Neil Silvera, de la Biblioteca del Departamento de Ciencias Biológicas de la Universidad de Columbia, la ayuda prestada en la búsqueda bibliográfica.

Bibliografía

- Blundell TL, Cutfield JF, Cutfield SM, Dodson EJ, Dodson GG, Hodgkin DC, Mercola DA, Vijayan M. Atomic positions in rhombohedral 2-zinc insulin crystals. *Nature*. 1971;231:506-11.
- Bragg WH. Concerning the nature of things. London: G. Bell and Sons, 1925.
- Dodson EJ. A personal tribute to Dorothy C. Hodgkin. American Crystallographic Association Meeting, Montreal, 1995.
- Dodson GG. Dorothy Hodgkin, protein crystallography and insulin. *Current Science*. 1997;72:466-8.
- Dunitz JD. Dorothy Crowfoot Hodgkin – An introduction to her work. *Current Science*. 1997;72:447-50.
- Ferry G. Dorothy Hodgkin: A life (paperback). London: Granta Books, 1998.
- Ferry G. Dorothy Hodgkin: A life (hardback and paperback). Cold Spring Harbor: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2000.
- Hodgkin DMC. Collected works of Dorothy Hodgkin. Dodson GG, Glusker JP, Ramaseshan S, Venkatesan K, editores. Bangalore: Indian Academy of Sciences & Interline Publishing, 1996.
- Hodgkin DC. Nobel Lecture Banquet Speech, Stockholm, 1964.
- Hodgkin DC. The X-ray analysis of complicated molecules. Nobel Lecture, Stockholm, 1964.
- Hodgkin DC. The X-ray analysis of complicated molecules. *Science*. 1965;150:979-88.
- Hodgkin DMC. Personal notes. Oxford: Bodleian Library. Reference 6B 161 D.M.C. Hodgkin papers.
- Hodgkin DMC. Unfinished autobiographical manuscript, as quoted in “Dorothy Hodgkin: A life”, by Georgina Ferry. London: Granta Books, 1998.
- Hodgkin DC, Kamper J, Mackay M, Pickworth J, Trueblood KN, White JG. Structure of vitamin B12. *Nature*. 1956;178:64-6.
- Liang DC, Wang CC. Dorothy and insulin crystallographic research in China. *Current Science*. 1997;72:463-5.
- Perutz M. Forty years’ friendship with Dorothy. *Current Science*. 1997;72:450-3.
- Phillips D. Dorothy Hodgkin and molecular biophysics in Oxford: a fragment of personal history. *Current Science*. 1997;72:453-5.
- Ramaseshan S. Dorothy Hodgkin and the Indian connection. *Current Science*. 1997;72:457.
- Vainshetein BK. Meetings with Dorothy. *Current Science*. 1997;72:455-6.

Rita Levi-Montalcini: la heredera de Hipatia

Pol Morales

Fundación Dr. Antonio Esteve, Barcelona

A punto de alcanzar el siglo de vida, Rita Levi-Montalcini (Turín, 1909) no quiere ni oír hablar de jubilación, retiro al que culpabiliza del abandono y destrucción paulatinos del cerebro humano. El suyo, en cambio, y según sus propias palabras, no conoce la senilidad. Mientras el cuerpo inevitablemente se arruga, añade, su cerebro se encuentra igual que a los 20 años. El secreto es simple. Aunque con el paso del tiempo es irremediable que las neuronas mueran, el resto se reorganizan para mantener las mismas funciones, pero para ello conviene estimularlas. Y eso es precisamente lo que ha venido haciendo esta neurocientífica ganadora del Premio Nobel de Medicina desde que un buen día decidió alejarse del camino marcado.

Mujer, judía e investigadora en plena dictadura de Mussolini, ninguno de estos hándicap impidió a Rita Levi-Montalcini realizar la labor a la que ha dedicado toda su vida. “Incluso lo que estaba en contra mía, el retraso en los estudios, o la necesidad de ocultarme durante la guerra por mi condición de judía, fue una suerte”, afirma en una entrevista reciente para el diario *El País*. Superó las adversidades (montó su propio laboratorio en la habitación donde se escondía) y gracias a su tenacidad alcanzó el hallazgo por el que se ha hecho un hueco en la historia de la medicina: el descubrimiento del factor de crecimiento nervioso (NGF, del inglés *Nerve Growth Factor*), proteína que estimula el crecimiento y la renovación de ciertas células nerviosas.

Su inquietud científica no sólo se centró en la tarea de laboratorio sino que también la ha llevado al terreno de la divulgación. Desde sus libros, Rita Levi ha ido reflexionando sobre la

especie humana, ya sea en forma de autobiografía (*Elogio de la imperfección*) o de ensayo sobre la vejez desde un punto de vista neurológico (*El as en la manga*). En el último, *Tiempo de cambios*, aborda la discriminación de las mujeres a lo largo de los siglos y reivindica que “la incorporación del componente femenino a las altas esferas político-sociales y su plena implicación son imperativas para un nuevo orden mundial”.

En esa labor anda precisamente metida estos últimos años. Desde la fundación que lleva su mismo nombre, Levi-Montalcini ha decidido acercar la educación a aquellas mujeres a las que todavía les es vetada, ofreciendo becas de estudios a niñas del continente africano. Su lucha se centra ahora en acabar con la opresión que los países islámicos ejercen sobre las mujeres, porque “si la religión margina a la mujer frente al hombre, la aparta del desarrollo cognitivo”.

Su feminidad, a principios del siglo pasado, la conducía automáticamente al papel de buena madre y esposa. Sin embargo, su inquietud por seguir estudiando y su “innata aversión a esa actividad tan típicamente femenina” (refiriéndose a tejer) terminaron por convencer a su padre para dejarla entrar en la Facultad de Medicina. Desde ese momento, con 20 años, Rita Levi-Montalcini dedicó su vida por completo a la ciencia. Tanto, que cuando Víctor Amela, de *La Vanguardia*, le pregunta en la actualidad por marido e hijos, responde sin tapujos: “Entré en la jungla del sistema nervioso, y quedé tan fascinada por su belleza que decidí dedicarle todo mi tiempo!”

De la escuela femenina a la de medicina

El 22 de abril de 1909, en Turín, nacían Paola y Rita Levi-Montalcini, en el seno de una familia acomodada y culta. El padre, Adamo, dominante y autoritario, tal como lo describían sus hijos, era ingeniero eléctrico, además de un talentoso matemático, y la madre, Adele, descargaba su ingenio pintando. Gino, el hijo mayor, terminó siendo uno de los arquitectos más reconocidos de Italia, mientras la gemela Paola, siguiendo la estela de la madre, dedicaría toda su vida a la pintura. Finalmente, Anna, la otra descendiente, sería la que inculcaría a Rita el gusto por la lectura, hasta el punto de que en un principio la joven sintió que su auténtica vocación era la de ser escritora.

A pesar del alto nivel cultural e intelectual de sus progenitores y del buen ambiente familiar, quien tomaba las decisiones en casa, siguiendo el estilo de vida de la época, era el marido y padre. En aquel contexto, la carrera profesional era un camino impensable para la mujer, y por eso, habiendo terminado la educación básica, Adamo decidió inscribir a sus dos hijas en una escuela femenina para que aprendieran a ser buenas esposas y madres. Pero ninguna de las gemelas estuvo por la labor y terminarían dedicando el tiempo a la perfección de su obra y no a los deberes preestablecidos de la vida ordinaria. Paola, inmersa en el arte pictórico; Rita en el de la ciencia.

A los 20 años, tras convencer a su reticente padre, Rita se graduó en latín, griego y matemáticas para poder ingresar posteriormente en la Facultad de Medicina de Turín. Cuando entró, en 1930, sólo siete chicas, entre ellas su prima, se sumaban a los más de 300 estudiantes para ser médico. “No podíamos evitar los comentarios nada galantes acerca de nuestros méritos estéticos”, explica Rita en su autobiografía.

Escritas en una excelente prosa, sus memorias suponen un lúcido acercamiento a la personalidad de esta científica. “Eres más simpática ahora, a pesar de la edad, que cuando eras joven” –le confesó con los años una compañera de clase. “Entonces parecías un calamar a punto de salpicar de tinta a cualquiera que se te acercara.” Y Rita comenta: “Este comentario jocoso, que no

sé muy bien si tomarlo como piropo, evocó en mi mente la imagen de la joven que fui: con el rostro desabrido y la vestimenta casi de monja”.

En *Elogio de la imperfección* describe de forma impecable su primera llegada al Instituto de Anatomía de la Facultad de Medicina y su primer contacto con el que sería una de sus destacadas influencias: el histólogo Giuseppe Levi, “famoso por sus terribles arrebatos de cólera en clase”. En su laboratorio formó equipo con otros dos futuros Premios Nobel, Salvador Luria y Renato Dulbecco, el primero en 1969 por definir el mecanismo de replicación y la estructura genética de los virus, y el segundo en 1975 por descubrir la interacción de los virus tumorales y el material genético de las células.

La entrada de Rita a su laboratorio no fue precisamente fácil. La primera y “fastidiosa” tarea que le encomendó el maestro radicó en contar las células de los ganglios sensoriales y motores en diferentes camadas de ratones, con el objetivo de observar sus posibles diferencias. “Cuando terminéis esta investigación –se regocijó sarcástico Tullio Terni, estimado discípulo de Giuseppe Levi– podéis contar, con una escalera de mano y los instrumentos adecuados, las hojas en las ramas de los dos plátanos delante de la ventana, y luego anotáis los resultados, haciendo constar el número de hojas del árbol que está a la derecha y del que está a la izquierda.”

La siguiente tarea no fue mucho más placentera, al menos por lo que a buenas impresiones se refiere. Tras intentar estudiar cómo se forman las circunvoluciones del cerebro del feto humano, y entre otras calamidades tener que viajar en tranvía con el cadáver de un recién nacido, Giuseppe Levi calificó los resultados de la joven de “auténtica porquería”. El profesor llegó a la conclusión de que a Rita Levi-Montalcini le faltaba todo talento para la investigación.

Por suerte, cambió de opinión en cuanto le encomendó otro objeto de estudio que terminaría siendo el tema de su tesis doctoral: la formación del tejido reticular de colágeno de los tejidos conectivos, musculares y epiteliales. Junto a su prima Eugenia lograron demostrar por primera vez que la formación de las fibras reticulares es una propiedad no sólo de los tejidos conectivos sino también de los musculares y epiteliales.

Finalmente, Giuseppe Levi terminó siendo una influencia muy positiva para Levi-Montalcini. Además de enseñarle la técnica de impregnación con sales de plata de Santiago Ramón y Cajal, elemento fundamental para su futuro científico, le inculcó la disciplina y la perseverancia como dos valores irrenunciables en la investigación.

Primeros resultados en cautiverio

En 1936, recién terminados sus estudios de Medicina, comienza una década para Rita Levi marcada por las constantes idas y venidas en la clandestinidad. Con la promulgación por parte de Benito Mussolini del Manifiesto de Defensa de la Raza, que prohibía la presencia de judíos en las universidades, la joven vio frustrado su deseo de especializarse en Neurología y Psiquiatría.

Tras nueve meses de estancia en un instituto neurológico de Bruselas y con la invasión de Bélgica por parte del ejército alemán, Levi-Montalcini no tuvo más remedio que volver a Turín en 1940. En la clandestinidad, decidió continuar sus investigaciones sobre el sistema nervioso desde casa, montando su propio laboratorio y escudada por sus vecinos católicos.

Ese mismo año, y gracias a la intermediación de Giuseppe Levi, llegó a sus manos un artículo publicado en 1934 por Viktor Hamburger, biólogo alemán de origen judío huido a Estados Unidos, donde terminó siendo investigador del Departamento de Zoología de la Washington University en St. Louis. Hamburger investigaba la posible relación entre las estructuras periféricas y el sistema nervioso central. Mediante la extirpación de las alas en embriones de pollo, estudiaba su efecto en el desarrollo de la médula espinal y los ganglios sensitivos y motores. El artículo científico que leyó Rita concluía que la amputación de las extremidades en los embriones afectaba al desarrollo de determinadas neuronas debido a un factor inductor localizado en el miembro extirpado, provocando lo que se conoce como hipoplasia celular.

Levi-Montalcini decidió repetir los experimentos de Hamburger en su laboratorio clandestino, analizando no sólo el efecto de la ablación de

las alas sino también el de los muslos, y observando a los embriones durante más días. Utilizando las técnicas de tinción que le enseñó Levi, no sólo confirmó los resultados de Hamburger sino que logró ir más allá. Con sus investigaciones caseras consiguió llegar a la conclusión de que las fibras motoras y sensitivas crecían a pesar de la amputación. Lo que Hamburger proponía como factor inductor se trataba más bien de un factor trófico que viajaba de los tejidos periféricos a los cuerpos celulares de la médula. Cuando este factor dejaba de actuar, la degeneración daba paso a la muerte celular, que según concluía la investigadora ocurre normalmente durante el desarrollo de la médula espinal y los ganglios.

Con estos resultados, no es de extrañar que Viktor Hamburger invitara a Rita Levi-Montalcini a su laboratorio en St. Louis para que repitiera allí sus recientes experimentos. Pero no fue hasta 1947 que pudo trasladarse a Estados Unidos. Hasta ese momento, la investigadora siguió siendo víctima de los caprichos de la guerra.

El salto hacia Estados Unidos

Los intensos bombardeos de las fuerzas aliadas sobre Turín obligaron a los Levi a desplazar su escondite a Piemonte, donde Rita reconstruyó su laboratorio casero y reanudó sus experimentos. Pero en 1943, tras la dimisión y huida de Mussolini y la invasión de Italia por parte del ejército alemán, la familia tuvo que trasladarse de nuevo, esta vez a las afueras de Florencia, donde vivirían bajo tierra hasta el final de la guerra.

Cuando las tropas aliadas llegaron a Florencia y forzaron la retirada de los nazis, Rita se incorporó como médico de la Cruz Roja Internacional para ayudar a los refugiados que llegaban del norte del país, donde la guerra todavía no había tocado a su fin. Cuando en 1945 terminó la barbarie y los Levi regresaron a Turín, Rita reanudó las investigaciones que tenía en marcha y volvió a su puesto académico en la Universidad.

Poco tiempo después recibiría la amable invitación del profesor Viktor Hamburger. En 1947, Rita Levi-Montalcini viajaba rumbo a Estados

Unidos sin saber que aquella estancia de menos de un año terminaría alargándose hasta quince y, sobre todo, sin conocer que se convertirían en los años más provechosos de su carrera.

A pesar de que los inicios en este nuevo laboratorio tampoco fueron fáciles (la falta de la tecnología necesaria para responder a sus preguntas sobre neuroembriología casi la conducen a los brazos de la microbiología), Rita logró otra interesante observación repitiendo sus experimentos con embriones de pollo. Tras una nueva ablación de las alas, ella esperaba cambios tan sólo en la porción de la médula correspondiente a los miembros superiores, pero se encontró con que las fibras nerviosas migraban de la médula torácica hacia el exterior. También observó una degeneración con la presencia de macrófagos (células del sistema inmunitario) en la zona cervical.

Con sus resultados desmintió que la diversidad entre las poblaciones celulares del sistema nervioso fuera el resultado de diferentes actividades proliferativas en los distintos segmentos del eje cerebroespinal. Para ella, el factor trófico era el que dirigía una única proliferación.

El siguiente paso que la conduciría irrevocablemente hacia su importante hallazgo se inició en 1950, con la lectura de un artículo de Elmer Bueker, estudiante de Hamburgo. Las investigaciones de este científico consistían, tras la ablación de las alas, en implantar en su lugar un sarcoma de ratón conocido como 180. Con este experimento obtuvo un sorprendente resultado: la presencia del tumor en el embrión de pollo causaba un importante crecimiento de las fibras nerviosas relacionadas con la transmisión de los impulsos sensoriales.

Largo tiempo le llevó a Levi-Montalcini entender que ese crecimiento nervioso no era fruto del contacto directo con el tumor sino de algún factor que el propio sarcoma liberaba y que era capaz de estimular el desarrollo de ciertos nervios. Años más tarde lo definiría como un factor de diferenciación y producción excesiva, anormal y precoz, de fibras nerviosas.

La siguiente fase, que pasaba inevitablemente por el estudio del desconocido factor, requería realizar cultivo de tejidos. Dado que Rita no dominaba la técnica, decidió recurrir a Herta

Meyer, amiga y ex compañera de laboratorio en su época con Giuseppe Levi. De esta manera, en 1952 Levi-Montalcini viajó acompañada de sus ratones cancerosos a Brasil, donde estaba afincada su amiga desde que los nazis invadieron Italia.

En su laboratorio lograron otra importante observación. Colocando fragmentos de sarcoma en tejido de ganglio sensorial, demostraron que las fibras nerviosas crecían a partir del ganglio que no estaba en contacto directo con el tumor. Así se certificaba otra propiedad del misterioso factor: cambiaba la dirección del crecimiento de las fibras nerviosas de los ganglios. En ese momento, las dos científicas ya acuñaron el término “factor de crecimiento nervioso”.

El último peldaño

Pero no fue hasta un año más tarde, en 1953 y de vuelta a Estados Unidos, cuando Rita logró la hazaña más importante: aislar el factor de crecimiento nervioso. Para lograrlo se hacía indispensable la ayuda de un bioquímico, y entonces entró en escena Stanley Cohen, que junto a Rita formarían el tándem reconocido con el Premio Nobel en Fisiología y Medicina de 1986.

“Tú y yo somos buenos, pero juntos somos maravillosos”, manifestó alegremente Stanley a Rita en 1954. No era para menos. Por aquel entonces lograron aislar una nucleoproteína que ambos identificaron como el factor de crecimiento nervioso. Pero aún les faltaba por averiguar si dicho factor se correspondía con el ácido nucleico o con la proteína.

Con el objetivo de averiguarlo, en 1956 un golpe de suerte les hizo progresar enormemente en la investigación. Utilizando veneno de serpiente, que contiene una enzima que degrada los ácidos nucleicos, se encontraron con la sorpresa de que no sólo el factor de crecimiento nervioso resultó ser finalmente una proteína, sino que el veneno presentaba más cantidad de este factor que el propio sarcoma de ratón. Por si fuera poco, en el momento en que, por su semejanza tisular, sustituyeron el carísimo veneno de serpiente por las glándulas salivales de ratón, se encontraron que al tumor de ratón y al veneno de

serpiente había que sumarle un tercer huésped del factor de crecimiento nervioso: la saliva de los roedores.

Con la localización del factor se constataba la existencia de una proteína elaborada por el propio cuerpo que estimula no sólo los ganglios sensoriales y motores, sino también las neuronas implicadas en funciones cerebrales superiores. Un factor con decenas de componentes implicados en su funcionamiento, cuyo defecto puede generar numerosas malformaciones congénitas, procesos degenerativos y muchos tipos de cáncer.

A su regreso a Italia, en 1962, y consciente de la gran cantidad de preguntas que aún quedaban por responder, la doctora Levi-Montalcini continuó investigando sobre el factor de crecimiento viajando entre Roma y St. Louis. Su compañero de hazañas Stanley Cohen hizo lo propio con el factor de crecimiento epidérmico en la Universidad de Nashville. Ambos se reunirían años más tarde en Estocolmo para recoger el Premio Nobel. Rita Levi-Montalcini se convertía así en la cuarta mujer premiada en la categoría de Fisiología y Medicina en toda la historia del galardón.

Más allá del Nobel

“La primera y única vez que tuve una gran depresión fue cuando me concedieron el Premio Nobel; no conseguía soportar aquel clamor”, reconoció con los años Levi-Montalcini, una mujer que gusta de permanecer en segundo plano pero que no duda en dar la cara cuando lo cree necesario. “Al alba del tercer milenio, los científicos reclaman su derecho a intervenir en un sector hasta ahora considerado competencia y jurisdicción exclusiva de los filósofos y los religiosos: el sector de los valores”, apunta en su último libro, *Tiempo de cambios*.

Desde su puesto como senadora vitalicia de la República Italiana, por ejemplo, firmó un manifiesto en contra de la polémica ley de reproducción asistida italiana que frenaba estrepitosamente la investigación con células madre. “Las células embrionarias ofrecen enormes posibilidades a los investigadores que buscan cura para

las peores enfermedades. Hace 70 años yo ya trabajaba con cerebros embrionarios y percibía todo lo que podíamos aprender gracias a ellos”, declaraba recientemente Montalcini. “Este freno no ocurre en otros países que, a diferencia de Italia, son laicos.”

Su posición es radicalmente opuesta en cuanto se le nombra la manipulación genética: “Odio esa opción. No tenemos derecho a fabricar niños con los cabellos rubios, los ojos verdes, tal característica o tal otra. Eso va más allá de los límites de la moral. Lo rechazo absolutamente”.

La opinión de esta mujer sobre un siglo XX que ha vivido casi en su totalidad es forzosamente optimista: “Si asumimos una visión catastrofista del ser humano, estamos acabados. La vida se hace inútil. Yo también me siento interiormente incapaz de ser optimista, pero hay que serlo, cueste lo que cueste. Hay que mantener la confianza en el futuro”.

Para Rita Levi-Montalcini, el horror de la *shoah*, del nazismo, del fascismo, pasado nefasto que ella vivió tan de cerca y “del que nos debemos librar”, tiene una explicación eminentemente cerebral: “Hitler y Mussolini supieron hablar a las masas, en las que siempre predomina el cerebro emocional sobre el neocortical. Y es que vivimos, como hace 50.000 años, dominados por las pasiones y por impulsos de bajo nivel. No estamos controlados por el componente cognitivo sino por el componente emotivo, el agresivo en particular. Seguimos siendo animales guiados por la región límbica paleocortical, sustancialmente igual en el hombre y en otros animales”.

Sin embargo, como decíamos, los factores que conducen al pesimismo no amedrentan a esta científica italiana. Para ella, el progreso es posible si se produce un cambio drástico en los métodos educativos tradicionales, que considera absurdos: “La conclusión que puede extraerse del siglo XX es que debemos cambiar los mecanismos de instrucción y la relación errónea entre los adultos y los niños. Hemos pasado del autoritarismo de tipo victoriano al permisivismo. Debemos centrarnos en una educación cognitiva, que hace del niño un productor activo, y no un consumidor pasivo de formación”.

De ahí que sus esfuerzos se centren ahora en evitar que la religión o la pobreza impidan el desarrollo educativo de la mujer. Reconoce que ha habido un cambio, pero que éste solo afecta a los países de alto nivel cultural, no al islam ni a la mayoría de los países del sur: “Antes no se admitía la inteligencia femenina y la dejaban a la sombra, cuando muchos hallazgos científicos atribuidos a hombres los hicieron en verdad sus hermanas, esposas e hijas. Hoy, felizmente, hay más mujeres que hombres en la investigación científica. ¡Somos las herederas de Hipatia!” Rita Levi-Montalcini, además, una de las primeras.

Bibliografía

Libros de Rita Levi-Montalcini publicados en español

- Levi-Montalcini R. Elogio de la imperfección. Barcelona: Crítica, 1999.
- Levi-Montalcini R. El as en la manga. Barcelona: Crítica, 1999.
- Levi-Montalcini R. Tiempo de cambios. Barcelona: Península, 2005.

Sobre Rita Levi-Montalcini

- <http://ritalevimontalcini.org>
- Amela V. “Mi cerebro funciona como a los 20 años”. La Vanguardia. 22 de diciembre de 2005.
- Calvo A. La apuesta de futuro de una Nobel de Medicina. El País. 30 de abril de 2005.

- De Cesco M. Premio Nobel de Medicina Rita Levi Montalcini. Corriere della sera/El Mundo. 24 de febrero de 1994.
- González E. “Vivimos dominados por impulsos de bajo nivel, como hace 50.000 años”. El País. 15 de mayo de 2005.
- Nobel Prizes 1986: Levi-Montalcini R. Autobiography. Stockholm, 1987.
- Sampedro J. El lenguaje de las células. El País. 15 de mayo de 2005.
- Shein M, Rodríguez de Romo A. Rita Levi-Montalcini y la perseverancia en el camino de la ciencia. An Med Asoc Med Hosp ABC. 2004;49:208-16.

Artículos científicos destacados

- Cohen S, Levi-Montalcini R, Hamburger V. A nerve growth-stimulating factor isolated from sarcoma 37 and 180. Proc Natl Acad Sci. 1954;40:1014-8.
- Cowan M, Hamburger V, Levi-Montalcini R. The path to the discovery of NGF. Annu Rev Neurosci. 2001;24:551-600.
- Hamburger V, Levi-Montalcini R. Proliferation, differentiation and degeneration in the spinal ganglia of the chick embryo under normal and experimental conditions. J Exp Zool. 1949;111:457-502.
- Levi-Montalcini R. The effect of mouse tumor transplantation on the nervous system. Ann NY Acad Sci. 1952;55:330-43.
- Levi-Montalcini R, Hamburger V. A diffusible agent of mouse sarcoma producing hyperplasia of sympathetic ganglia and hyperneurotization of viscera in the chicken embryo. J Exp Zool. 1953;123:233-87.
- Levi-Montalcini R, Calissano P. The nerve-growth factor. Scientific American. 1979;240:44-53.
- Levi-Montalcini R. The nerve growth factor: thirty-five years later. Nobel Lecture. December 8, 1986.

Barbara McClintock

Roser Gonzàlez-Duarte

Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona

Barbara McClintock (1902-1992) fue la tercera hija de Sara Handy y Benjamin McClintok. Su madre descendía de una familia conocida de New England, con miembros influyentes en la Sociedad de los Descendientes del Mayflower y reconocidos marinos entre sus antepasados. Sara Handy se casó contra la voluntad de su padre, ministro de la Iglesia Congregacionista, con un “extranjero” descendiente de inmigrantes británicos que estudiaba medicina, Thomas Henry McClintock. No había acabado la carrera y los primeros años de casados fueron económicamente difíciles, ya que tuvieron cuatro hijos entre 1898 y 1904. La Sra. Handy, que era una excelente pianista, tuvo que dedicarse a dar clases de piano para incrementar los ingresos familiares. Abrumada por la situación económica disuadió a las dos primeras hijas, Marjorie y Mignon, ambas escolares brillantes, de que fueran a la universidad. Su madre quería que se casaran y temía que una educación universitaria dificultaría el matrimonio. Sin embargo, su influencia no fue suficiente en el caso de Barbara, que desoyendo sus consejos y apoyada por su padre se matriculó en la Facultad de Agricultura de la Universidad de Cornell, en 1919.

La relación de Barbara McClintock con su madre nunca fue fácil. Cuando tenía sólo 3 años sus padres decidieron llevarla a vivir con sus tíos paternos en Massachusetts. Había nacido el cuarto hijo de los McClintock y la madre, al límite de sus fuerzas, se sentía incapaz de cuidarlos a todos. No era una solución fácil, pero los escasos recursos económicos no permitían otro tipo de ayuda. Quizá este incidente marcó su mane-

ra de ser: Barbara McClintock siempre fue una persona solitaria, decidida y autosuficiente.

La Universidad de Cornell había sido, junto con la de Chicago, pionera en la aceptación de alumnas. En 1872 se matriculó la primera mujer y en el año en que se licenció Barbara McClintock (1923) lo hicieron 74 mujeres de un total de 203. En la Facultad de Agricultura sólo las mujeres representaban el 25% del alumnado. La Universidad de Cornell satisfizo todas sus expectativas intelectuales y humanas, y el contacto directo con la ciencia la entusiasmó. Ella no sólo se dedicó en cuerpo y alma al estudio y se matriculó en todos los cursos a su alcance, sino que decidió empezar la tesis doctoral en el Departamento de Botánica, bajo la supervisión de un citogenetista, Lester Sharp. Con perseverancia infinita modificó varios métodos de tinción cromosómica ya descritos y logró identificar algunos cromosomas del maíz, lo cual no sólo era un logro técnico muy importante sino que le abría un nuevo escenario para estudiar la morfología y el comportamiento cromosómicos. En 1927, cuando aún no había cumplido 25 años, obtuvo el grado de Doctor en Botánica por la Universidad de Cornell y le ofrecieron un contrato de Profesor Ayudante en la misma universidad.

En 1910, poco después de redescubrirse las leyes de Mendel, Thomas H. Morgan, en colaboración con investigadores de gran talla intelectual como C.B. Bridges, A. Sturtevant y H.J. Muller, inicia sus investigaciones pioneras con la mosca del vinagre *Drosophila* en la Universidad de Columbia (Nueva York). En la por ellos denominada *Fly Room* (habitación de las moscas) realiza-

ron un sinnúmero de cruces con mutantes del color de ojos en *Drosophila*, demostrando cómo los genes, hasta entonces invisibles y de naturaleza desconocida, se heredaban y se correlacionaban con la herencia de los cromosomas, que eran físicos, visibles, y estaban presentes en todos los núcleos de las células. En clara confrontación con las ideas dominantes de la época, demostraron que los cromosomas eran los portadores de la información genética y, en consecuencia, la base física de los factores hereditarios o genes. De estos descubrimientos nace una nueva rama de la biología, la citogenética, que abre nuevas vías de estudio sobre el comportamiento de los cromosomas y facilita el inicio del mapeado de los genes en todos los organismos.

Barbara McClintock conocía al detalle los experimentos de Morgan, y ya finalizada su tesis doctoral se propuso seguir sus trabajos anteriores y estudiar, a imagen de los experimentos con *Drosophila*, el comportamiento cromosómico y la localización de genes en los cromosomas del maíz. Usando una nueva técnica de tinción, McClintock identificó todos los cromosomas del maíz y, a partir de mutantes inducidos por rayos X, relacionó los resultados de cruces genéticos con el comportamiento cromosómico. Con posterioridad, superando todo tipo de dificultades experimentales, fue la primera en demostrar que la base del intercambio de información genética durante la formación de los gametos (denominado recombinación genética) se debe a un intercambio físico entre fragmentos cromosómicos. Estos resultados, confirmados posteriormente en *Drosophila*, se generalizaron a otros organismos de reproducción sexual. En consecuencia, elevó al maíz, junto a *Drosophila*, a la categoría de organismo modelo en genética.

Los trabajos que Barbara McClintock publicó alrededor de 1930 le granjearon amplia fama y la consolidaron como la mejor citogenetista de Estados Unidos. Pruebas de este reconocimiento son su nombramiento en 1939 como vicepresidenta de la Genetics Society of America (GSA), ser elegida miembro de la prestigiosa National Academy of Sciences en 1944, y finalmente, en 1945, presidenta de la GSA.

Este reconocimiento, fruto merecido de su inteligencia, esfuerzo y perseverancia, era más

difícil de mantener para un científico mujer que para un hombre. Un ejemplo de ello es que, siendo ya vicepresidenta de la GSA y profesora adjunta contratada en la Universidad de Missouri, el que una mujer con nombre y apellidos idénticos apareciera en la sección de anuncios de bodas de un periódico local llevó al director de su departamento a suponer que era ella la que se casaba y amenazarla con el despido, actitud que jamás se habría tomado con un hombre. Aunque el hecho de no ser ella la salvó, lo fue por poco tiempo; al irse su jefe de unidad, su contrato no fue renovado. En 1941, Barbara McClintock se fue de la Universidad de Missouri a engrosar las listas del paro.

Al poco recibe una oferta de trabajo en el Carnegie Department of Genetics del prestigioso Cold Spring Harbor Laboratory (CSHL), en Long Island, Nueva York, cerca del no menos conocido Departamento de Genética de la Universidad de Columbia, donde conservaba buenos amigos y colegas como T.H. Morgan y M. Rhoades. En el CSHL, McClintock vuelve al estudio del comportamiento de los cromosomas y de los fragmentos cromosómicos durante la división celular. Analiza la herencia del color de los granos (las semillas) de la mazorca del maíz y en 1945-1946 descubre un par de *loci* genéticos (denominados Ac-Ds) que producen mutaciones espontáneas y reversibles (mutaciones “inestables”), dando lugar a manchas más o menos extensas de pigmentación en las semillas y en las hojas de las plantas adultas. McClintock deduce que estos *loci* regulan la actividad de otros genes, entre ellos los de la pigmentación. Sin embargo, la dificultad de mapearlos y la abundancia y variabilidad de las manchas que producían era inusual y de difícil explicación bajo el prisma de la genética clásica. En 1948 concluye que estos *sitios* cromosómicos no son en realidad lugares concretos en los cromosomas sino elementos o fragmentos que cambian de localización. En su opinión, la base genética de los patrones inestables de pigmentación estaría en la movilización concertada de estos segmentos cromosómicos, que ella denominó “elementos de control” (hoy transposones), que iban de un lugar a otro dentro del mismo cromosoma e, incluso, eran capaces de “saltar” de un cromosoma a otro.

Además, estos elementos influirían en la actividad de otros genes, activándolos o reprimiéndolos, como por ejemplo en los genes que controlan la pigmentación. A partir de ello postula la presencia de un gran número de estos elementos de control en los cromosomas, que se movilizarían (hoy se transponen) concertadamente inhibiendo o modulando los efectos de los genes en las células, lo que sería la base del control genético del desarrollo embrionario. En otras palabras, aparte de aportar pruebas de la movilización de ciertos fragmentos cromosómicos, McClintock sugiere un modelo sobre diferenciación celular y desarrollo basado en la movilización concertada de centenares de estos elementos.

En el verano de 1951, Barbara McClintock presentó estos resultados en los afamados cursos de verano de Cold Spring Harbor. Su recepción fue de fría a hostil. Muchos de los asistentes eran investigadores de prestigio cuyo principal tema de trabajo era el mapeado genético, es decir, establecer el orden y la posición de los genes en los cromosomas. Obviamente, no estaban dispuestos a aceptar, casi ni a oír, que los genes pudieran ir de un sitio a otro. Por otra parte, no se sabía aún nada de la estructura de los genes (el famoso modelo de la doble hélice se publicó en 1953) y no había base conceptual alguna para entender cómo un gen podía regular a otro gen (el modelo de regulación génica del operón de Jacob-Monod vio la luz entre 1959 y 1961), ni tampoco existía base conceptual que pudiera explicar los mecanismos que producían las denominadas mutaciones “inestables”. Otros elementos que dificultaron la comprensión de sus resultados eran la imposibilidad de sistematizar la enorme cantidad de datos que presentó en ausencia de un mecanismo molecular subyacente, y las contradicciones con los principios genéticos de la época. Además, su estilo de presentar los resultados era elíptico y un tanto excéntrico. De los murmullos de desaprobación por parte de la audiencia se pasó al abandono inicial de algunos asistentes, seguido del abandono casi masivo de la sala.

Desde ese momento, McClintock se enfrenta a una etapa de gran dureza y aislamiento. Sin embargo, la transposición en el maíz no fue el

problema, pues otros genetistas confirmaron rápidamente sus resultados. Sin embargo, la dificultad de observar fenómenos parecidos y analizarlos genéticamente en otras especies, tanto en plantas como en animales, convenció a la comunidad científica de que este fenómeno era una peculiaridad del maíz y, por lo tanto, no generalizable a otros organismos, lo que lo tornaba poco interesante. Además, para la mayoría de los científicos, la transposición en el maíz parecía ser un proceso al azar, con efectos impredecibles y difíciles de analizar. La consecuencia inmediata fue que en los años siguientes no la invitaron a reuniones científicas, y el interés de la comunidad científica por su trabajo se desvaneció, deslumbrado por la nueva biología molecular de Watson, Crick, Brenner, Jacob, Monod y otros muchos. Pese a ello, y una vez admitida la transposición en el maíz, McClintock dedicó su tiempo a inhibir la movilización de estos elementos, ya que sus efectos eran difíciles de analizar cuando saltaban de un sitio a otro. En realidad, la idea que siempre tuvo Barbara McClintock era que estos elementos (los modernos transposones) actuaban de elementos controladores de otros genes.

La concepción moderna de cómo se regula la actividad génica deriva, sin ningún género de dudas, del modelo del operón bacteriano de Jacob y Monod que cristalizó en 1960. Según este modelo, brillantemente demostrado mediante experimentos genéticos, la actividad de un conjunto de genes (denominados “estructurales”) es controlada por uno o más genes contiguos (denominados “reguladores”). Tanto unos como otros ocupan posiciones invariables en el cromosoma bacteriano. Este modelo se generalizó muy pronto a otros operones bacterianos, y más tarde, su idea maestra (la regulación de uno o más genes por secuencias reguladoras adyacentes) se demostró cierta en todos los eucariotas, unicelulares y multicelulares. Al poco de conocerse el modelo del operón, Barbara McClintock reacciona de inmediato y publica un artículo en *American Naturalist* en el cual traza un paralelismo entre el modelo de Jacob-Monod y el suyo, sugiriendo que su modelo pudo servir de inspiración a Jacob y Monod. Pese a que algu-

nos científicos de renombre como Sonneborn, Rhoades y Lederberg, entre otros, apoyaron esta pretensión, la mayoría de la comunidad científica no reaccionó.

Los años 1960 son la década de plomo para Barbara McClintock. Se recluye en su laboratorio y prosigue en solitario sus experimentos, profundizando en la descripción de distintos tipos de elementos transponibles, sus ciclos de activación y de inactivación, y los efectos producidos por la movilización. Sin embargo, en 1967 James Shapiro descubre los denominados elementos con secuencias de inserción (*Insertion Sequences elements*, IS) en las bacterias. Su ulterior caracterización en los años 1970 demuestra que estas secuencias pueden auto-escindirse e integrarse en otro lugar del cromosoma bacteriano. Además, estos elementos se diseminaban rápidamente, producían mutaciones, conferían resistencia a los antibióticos, eran clave en la reproducción de las levaduras y permitían a los parásitos evadir la respuesta inmunitaria del huésped. Por ingeniería genética se demostró posteriormente que en una misma célula bacteriana podían coexistir distintos tipos de estos elementos y su evidente capacidad de movilización. Y finalmente se descubrió su presencia, a menudo en frecuencias muy elevadas, en los genomas de organismos eucariotas, desde la levadura hasta el hombre. En el genoma humano, por ejemplo, hay familias de elementos móviles tan abundantes que representan el 17% del genoma.

Estos descubrimientos demostraron que los elementos móviles descritos por McClintock eran verdaderas secuencias móviles, total o parcialmente autónomas, y lo más importante, no sólo presentes en el maíz sino en todos los organismos. En el maíz, estos elementos o transposones tenían ciclos de activación e inactivación a lo largo del desarrollo que producían cambios de localización causantes de mutaciones inestables que daban lugar a los patrones de pigmentación descritos por McClintock casi treinta años antes. También se verificaron todos los efectos genéticos que ella había predicho.

A los 60 años de edad, Barbara McClintock renace y experimenta un merecido reconoci-

miento. Recibe numerosos premios y distinciones, y es nombrada socia o miembro honorario de distintas y prestigiosas sociedades científicas. Irónicamente, en 1980 James Watson introduce un simposio entero sobre transposones en los famosos Simposios Anuales de Cold Spring Harbor, donde 29 años antes Barbara McClintock fue abucheada y humillada. En honor a la verdad, las contribuciones de este simposio versaron sobre el papel de los transposones en las enfermedades infecciosas, el cáncer, el DNA recombinante y la inmunología, pero no hubo ninguna sobre transposones y regulación del desarrollo.

En 1981 es nombrada la primera *MacArthur Laureate* de la Fundación John D. and Catherine T. MacArthur, consistente en un vitalicio de 60.000 dólares anuales, libres de impuestos. Recibe también la medalla Thomas Hunt Morgan de la GSA (Genetics Society of America) y el Premio Lasker, considerado la antesala del Premio Nobel. Aunque había sido nominada desde 1976 como candidata al Premio Nobel, no fue hasta 1983 cuando finalmente se lo otorgaron por “demostrar que elementos genéticos transponibles están presentes en todos los organismos, con implicaciones importantes para la investigación en cáncer, genética de levaduras y la evolución del genoma”.

Durante años ha planeado una incómoda pregunta sobre Barbara McClintock: ¿por qué hasta 1983 no le dieron el Premio Nobel cuando su trabajo clave lo publicó en la década de 1950? ¿Fue debido a la marginación de la mujer en ciencia, a que la propia idea de la transposición era francamente rara y difícil de digerir, a su estilo científico un tanto holístico e intuitivo, o a dos o tres de estos motivos a la vez? Con la perspectiva del tiempo transcurrido, es evidente que no hubiera podido recibir el Nobel antes de 1976, que es cuando se constató que la transposición era generalizable, universal, importante y no circunscrita al maíz. El Premio Nobel no le llegó tarde; McClintock llegó demasiado pronto. Y hubo también otro lastre importante: desde 1944 su trabajo fue entendido como ella quería, como una teoría sobre el desarrollo y la diferenciación celular. Este enfoque nunca fue aceptado, y en los

años 1970 había sido claramente refutado. No así su intuición y resultados sobre lo que lo que luego fue uno de los grandes descubrimientos de la biología del siglo XX: que el genoma es mucho mas fluido de lo que parece y que existen elementos móviles o transposones cuya movilidad es la causa de numerosos efectos biológicos e influye en la propia evolución del genoma en todos los organismos.

Es por ello que Barbara McClintock, fallecida en 1992, hoy es considerada, sin ningún género de dudas, una de los genetistas (hombres y mujeres) más importantes del siglo XX.

Bibliografía

- Buckler ES 4th, Phelps-Durr TL, Buckler CS, Dawe RK, Doebley JF, Holtsford TP. Meiotic drive of chromosomal knobs reshaped the maize genome. *Genetics*. 1999;153:415-26.
- Comfort N. *The tangled field: Barbara McClintock's search for the patterns of genetic control*. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press, 2001.
- Keller E. *A feeling for the organism. The life and work of Barbara McClintock*. New York: WH Freeman and Co., 1983.
- Watson JD. Foreword. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*. 1980;45:xiii.

Elizabeth Fondal Neufeld

Gemma Marfany Nadal

Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona

“He planeado dedicar los próximos años a mi investigación. No he tenido la oportunidad de avanzar tan rápido como quisiera, y tengo unos objetivos bien definidos para el futuro.” Quien así afirmaba su dedicación a la ciencia era Elizabeth Neufeld en el invierno de 2005, a los 76 años de edad, y después de renunciar tras 20 años a su cargo como Directora del Departamento de Química Biológica en la Universidad de California en Los Angeles (UCLA). Todavía hoy publica activamente y es considerada una autoridad reconocida en el campo de las enfermedades genéticas hereditarias. Ha recibido numerosos galardones y premios a la excelencia científica por su aportación a dilucidar las bases genéticas y moleculares de las mucopolisacaridosis, proporcionando unos de los ejemplos más paradigmáticos sobre cómo la investigación básica es crucial para la investigación aplicada.

Elizabeth Neufeld nació en París el 27 de septiembre de 1928, hija de Jacques y Elvira Fondal, dos refugiados judíos de origen ruso que emigraron a Francia tras la revolución bolchevique. Su estancia en París fue sólo temporal, pues ante la inminente invasión de Francia por parte del III Reich decidieron emigrar de nuevo, esta vez a Nueva York, donde infundieron en su hija la gran importancia de una buena educación, sin duda fruto de su propia experiencia. Como ella misma reconoció en una entrevista concedida en 1993, “mis padres creían que la educación es el único bien que nadie puede arrebatarse a uno”.

Elizabeth mostró pronto un gran interés por la ciencia, durante sus estudios de secundaria. Se graduó en Ciencias en Nueva York a los 20 años, y a partir de entonces se dedicó a la investiga-

ción, trabajando en diversos laboratorios. Su primera mentora personal fue la Dra. Elizabeth Russell, con quien colaboró en el Jackson Laboratory (el laboratorio actual de referencia para todos los investigadores que trabajan con el ratón como organismo modelo). Sus primeras publicaciones, todavía como Elizabeth Fondal, están afiliadas a este laboratorio y tratan sobre las enfermedades hematológicas del ratón. Decidió entonces iniciar su doctorado en la Universidad de Rochester, pero pronto abandonó este proyecto por motivos personales: se casó a los 21 años con Ben Neufeld (un oficial del sistema público de salud). Sin dejar de trabajar, esta vez como asistente de investigación, colaboró con Nathan Kaplan (la segunda gran influencia en su carrera científica) en una serie de publicaciones sobre el metabolismo de las piridinas, y no reemprendió sus estudios de doctorado hasta un año más tarde, ya en Berkeley y con el doctor W.Z. Hassid, centrándose en el metabolismo de los nucleótidos y de los hidratos de carbono complejos. Tras cuatro años de trabajo arduo y colaboraciones fructíferas, obtuvo el doctorado a los 28 años. Sus años de posdoctorado fueron variados, desde el estudio de algunos componentes no proteicos necesarios para la mitosis en erizos de mar a la biosíntesis de polímeros de la pared vegetal, todo ello contribuyendo a una formación sólida en bioquímica básica, que después sería crucial para los trabajos que conforman su mayor aportación al avance científico del siglo pasado.

A pesar de que nunca dejó de trabajar en ciencia, le fue difícil conseguir una posición fija y durante más de siete años estuvo colaborando

en diversos proyectos, sin grupo propio, aunque con una fenomenal producción científica. En las universidades casi no había puestos para que los ocuparan mujeres. No sólo había pocas mujeres científicas, sino que además no era el mejor momento histórico, ya que tras la Segunda Guerra Mundial un gran número de ex combatientes retornaron a Estados Unidos y necesitaban empleo. El país se volcó en ellos. A pesar de la evidente discriminación por razón de género, Neufeld continuó persiguiendo sus objetivos. Como ella misma afirma sin acritud, “algunas gente consideraba a las mujeres que se dedicaban a la ciencia como un poco excéntricas, pero yo disfrutaba de lo que hacía y decidí perseverar”.

Afortunadamente, algunos de sus anteriores colaboradores que conocían su valía y su solidez científica abogaron para que se le concediera una posición en el NIH (Instituto Nacional de Salud) con grupo propio, hito que logró en 1963. A partir de aquel momento, libre para seguir sus propias ideas e intuiciones, se centró en las mucopolisacaridosis, enfermedades que se caracterizan por el incorrecto almacenamiento o metabolismo de mucopolisacáridos, o como hoy se conocen, enfermedades de almacenamiento lisosomal. Su carrera científica fue imparable desde entonces, y todavía, después de 44 años, constituye el tema central de su investigación. Las paredes de su despacho están cubiertas de imágenes y recuerdos de niños, pacientes de los síndromes de Hurler y Sanfillippo, a cuyas enfermedades se ha dedicado mayoritariamente. Las mucopolisacaridosis son todas ellas enfermedades hereditarias muy graves, que cursan con discapacidades físicas y mentales graves, con retraso del crecimiento, pérdidas de visión y oído, y causan una muerte temprana de los pacientes.

Como parte de su trabajo previo había sido la caracterización de polímeros de la pared de la célula vegetal, Neufeld sabía que los mucopolisacáridos contienen ácidos urónicos y otros glúcidos, así que infirió cómo sería parte del metabolismo de los glúcidos complejos, conjugados a otros compuestos, en los humanos. Cuando Neufeld abordó este tema, en el año 1967, era un dogma aceptado que las mucopolisacarido-

sis se debían a una superproducción anormal de estos compuestos. Neufeld también pensó inicialmente que estas enfermedades se originarían debido a un error en la regulación de la síntesis de glúcidos, pero como resultado de sus experimentos pronto concluyó que el problema era la tasa anormalmente baja del catabolismo (degradación) de estos glúcidos complejos.

En aquel tiempo, algunos de los mejores investigadores en los laboratorios del NIH eran jóvenes científicos que completaban el periodo de servicio militar. Uno de ellos, Joseph Fratantoni, fue asignado al laboratorio de Elizabeth Neufeld. Trabajando codo a codo, Neufeld y Fratantoni diseñaron una estrategia simplificada de marcado de mucopolisacáridos mediante precursores de azufre radiactivo, para poder observar el recambio de los mucopolisacáridos en las células, ya que sospechaban que el problema radicaba en la deficiente degradación de estos compuestos, como así demostraron brillantemente. Este trabajo fue seguido por uno de los experimentos más estimulantes en genética humana. Durante un tiempo estuvieron pensando en cómo analizar por qué las mujeres portadoras del síndrome de Hurler, ligado al cromosoma X, no parecían sufrir la enfermedad en ninguna de sus células, a pesar de existir una inactivación azarosa de uno de los cromosomas X. Se habían planteado estudiarlo mezclando células de un paciente de Hurler con un varón sano, pero nunca llegaron a probarlo. Como sucede tantas veces en ciencia, casualmente y a raíz de un experimento erróneo llegó una pista inesperada. En una ocasión, Fratantoni mezcló inadvertidamente células de un paciente de Hurler con un paciente de Hunter, y en lugar de tirar este cultivo mezclado lo comentó con Neufeld, que decidió continuar con el experimento de incorporación de azufre radiactivo. El resultado fue espectacular, ya que las células podían procesar correctamente ambos mucopolisacáridos. Era como si se hubieran “corregido” mutuamente. De hecho, habían realizado un experimento de complementación. Neufeld dedujo correctamente que había una vía metabólica con enzimas, que debían ser identificadas para poder establecer correspondencias de causalidad con la enfermedad, y que cada tipo de enfermedad

correspondía a la falta concreta de una de las enzimas degradativas y a la acumulación específica de un sustrato. La pregunta que había que responder era qué enzimas eran las defectivas en cada tipo de paciente. Respondiendo esta pregunta podrían llegar a saber no sólo la causa de la enfermedad, sino también intentar encontrar una terapia efectiva, ya que acababan de demostrar que estas proteínas podían ser transferidas entre células, si existían las señales adecuadas. Se acababa de abrir una nueva vía de investigación.

Durante los siguientes años, Neufeld y su grupo se dedicaron con empeño a identificar estas enzimas, combinando estrategias y metodologías bioquímicas y genético-moleculares. En una célula normal, las enzimas catalizarían las reacciones requeridas para el catabolismo de los mucopolisacáridos en los lisosomas. En las células de los pacientes con Hurler u otras mucopolisacaridosis, la deficiencia en una de aquellas enzimas provocaría la acumulación de aquel sustrato en el lisosoma, el orgánulo digestivo de la célula, donde de forma regulada y específica muchos de los sustratos celulares se degradan en componentes más sencillos, que pueden ser aprovechados. Los lisosomas terminarían acumulando más y más sustrato, incrementando su tamaño, provocando una disfunción inicial para posteriormente terminar lisando y digiriendo el citoplasma, y por tanto determinando la muerte celular. Las células principalmente afectadas por esta situación son las neuronas, ya que dejan de dividirse y no tienen recambio celular. Por ello, la principal afectación, además de retraso en el crecimiento, es el retardo mental, la ceguera y la sordera.

A partir de los trabajos del grupo de Neufeld y de otros autores se demostró que la ausencia de estas enzimas se debe a mutaciones en los genes que las codifican, de forma que o no se produce la enzima o ésta tiene cambios en su secuencia proteica que provocan su pérdida de función o regulación, o incluso que la enzima no llegue a la localización celular donde debe ejercer su función. Además, Neufeld y su grupo diseñaron los métodos y reactivos que actualmente se utilizan para realizar un correcto diagnóstico de la enfermedad. Todo ello ha permitido tener una visión global más completa de la pato-

logía y cambió en su momento nociones básicas del funcionamiento celular. Comprender las bases genético-moleculares de estas enfermedades tan graves es absolutamente crucial para efectuar un diagnóstico prenatal preciso, y aunque actualmente la enfermedad no tiene cura efectiva, se puede tratar al paciente con una terapia enzimática de reemplazo, que mejora sus condiciones de vida. Las investigaciones actuales se dirigen hacia una posible terapia génica y el trasplante de médula ósea compatible.

Muchos de los investigadores que se incorporaron a su grupo, como doctorandos o posdoctorados, ahora tienen grupos propios de investigación u ocupan puestos de responsabilidad científica, y recuerdan la época con Neufeld, Liz para sus amigos, como una experiencia única: “Trabajábamos codo con codo con Liz en un laboratorio superpoblado. La atmósfera era tan eléctrica y estimulante que nunca queríamos por miedo a perdernos el siguiente gran descubrimiento. Nos dejábamos llevar por la profundidad de los análisis de Liz y su brillante instinto en ayudarnos a interpretar los resultados inesperados que muy a menudo nos dejaban confusos. Era una época muy excitante”.

Toda su carrera investigadora ha demostrado fehacientemente las cualidades que ya le fueron reconocidas por sus mentores en sus inicios: una destreza técnica superior, una persistencia inquebrantable en perseguir un problema científico hasta su conclusión final y, sobre todo, una creatividad imaginativa y una capacidad intelectual intrínseca para comprender los fenómenos biológicos básicos. Sus descubrimientos y su dedicación hicieron que sus colegas la propusieran para puestos de gestión relevante dentro del Gobierno de Estados Unidos, posiciones que intentó compaginar con la investigación. En la década de 1970, Neufeld fue nombrada jefa de la Sección de Genética Bioquímica Humana del NIH, cargo que ostentó durante diez años, hasta que en 1984 volvió a la Universidad de California, esta vez como directora del Departamento de Química Biológica, donde pudo continuar, y de hecho todavía desarrolla, su investigación científica. Es considerada una de las científicas más influyentes en Estados Unidos y ha recibido numerosos galardones y premios científicos, aun-

que eso no parece interesarle mucho y siempre intenta alejarse del foco de atención. Actualmente su principal preocupación, además de la investigación, es apoyar a los jóvenes científicos. Cree firmemente que los científicos noveles necesitan todo el soporte moral y económico de la comunidad científica, ya que de ellos han de surgir nuevas ideas que aportarán perspectivas innovadoras para resolver cuestiones difíciles todavía no dilucidadas. Al mismo tiempo, los investigadores jóvenes podrían beneficiarse de la experiencia de científicos ya establecidos. Desde su posición como directora del departamento, Neufeld apoyó decididamente la interacción de científicos *senior* y *junior*, y también de los estudiantes. Como reconocen miembros de la Universidad: “Liz Neufeld era la directora científica. Se encargó de las nuevas incorporaciones al departamento y marcó el paso para transformar un departamento que necesitaba renovarse hasta el altísimo nivel que ostenta hoy en día”. O como ella misma resume: “Uno de los aspectos más excitantes de mi trabajo ha sido la oportunidad de ver cómo los jóvenes científicos crecen. Estoy muy orgullosa de haber reclutado algunos de los mejores científicos para la Universidad. La Química Biológica ha sido un campo de cultivo fértil para generar líderes de grupo. Nuestro departamento ha contribuido de manera destacada al liderazgo científico en las facultades de Medicina”.

Si se le pregunta cuál fue el mejor momento de su vida y cuáles son sus objetivos más inmediatos dentro de la investigación que su grupo está actualmente liderando, responde: “El gran día llegó cuando se probó clínicamente la enzima para terapia de reemplazo (en el tratamiento del síndrome de Hurler) y se convirtió en un medicamento. Fui muy feliz. Mi laboratorio había llevado

a cabo toda la ciencia básica necesaria para producir este medicamento y proponerlo como terapia a finales de la década de 1960”. Sin embargo, la terapia está todavía lejos de ser plenamente efectiva y, como ella misma admite, “la enzima usada en la terapia de las mucopolisacaridosis no puede penetrar la barrera hematoencefálica. Por tanto, la terapia actual de reemplazo no puede ayudar a los niños afectados del síndrome de Sanfilippo, que produce un profundo retraso mental. Estamos trabajando en mi laboratorio y en colaboración con otros para intentar resolver este problema. Creemos que nuestros resultados pueden aplicarse a otras enfermedades neurológicas con problemas similares”.

Celosa de su intimidad, es discreta cuando habla de su familia o de sus aficiones. Cuando se le pregunta, responde que está casada y tiene dos hijos. Su hijo ha heredado la pasión por la medicina y la investigación, es médico y ha realizado el doctorado, mientras que su hija se dedica a la cría y cuidado de caballos. Elizabeth Neufeld reconoce que, a pesar de que la investigación le toma mucho tiempo, le gusta el montañismo cuando tiene oportunidad y también viajar, “pero cuando es por placer y no por trabajo”. Casi octogenaria y en activo, considera que las aficiones todavía pueden esperar.

Bibliografía

- Fratantoni JC, Hall CW, Neufeld EF. Hurler and Hunter syndromes: mutual correction of the defect in cultured fibroblasts. *Science*. 1968;162:570-2.
- Hirschorn K. The William Allan Memorial Award to Elizabeth F. Neufeld. *Am J Hum Gen*. 1983;35:1077-80.

Christiane Nüsslein-Volhard

Jaume Baguñà Monjo

Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona

Durante el desarrollo embrionario y postembrionario, una simple célula o cigoto se transforma en un organismo adulto con un patrón, estructura o forma propia de cada especie. Entender este proceso, que desde la antigüedad maravilló tanto a los profanos como a los estudiosos de la naturaleza, requirió el concurso de mentes preclaras, abandonar concepciones dominadas por la religión y el vitalismo, y muy en especial la innovación y la constante mejora de las técnicas de observación y experimentación.

A mediados del siglo XIX se produjo un avance clave. La teoría celular, y sus desarrollos posteriores, muestran que todo ser vivo es el agregado armonioso de multitud de unidades individuales diminutas a las que denominamos células. Se demuestra, además, que las células de un ser adulto se originan por división de otras células de estadios anteriores y así sucesivamente, atrás en el tiempo, hasta llegar a la célula inicial o cigoto. A su vez, el cigoto es el producto de la unión de dos células, denominadas germinales, una del padre (espermatozoide) y otra de la madre (óvulo), durante la fecundación. De esta manera, el desarrollo embrionario es el proceso que une las sucesivas generaciones (abuelos, padres, hijos, etc.) a lo largo del tiempo. Estructuralmente hablando, la concepción celular de los seres vivos implicaba que una mosca del vinagre, *Drosophila melanogaster*, adulta es un millón de células, procedentes de una célula inicial o cigoto, organizadas en una forma a la que denominamos “mosca del vinagre o de la fruta”. De la misma manera, un ser humano adulto son 100 billones de células organizadas en una estructura que, con diversas varian-

tes (de sexo, altura, peso, color de piel, tipo de cabello, etc.) denominamos *Homo sapiens* o ser humano, y que procede, a lo largo del desarrollo embrionario, de una célula inicial.

Esta nueva concepción sobre la organización y el desarrollo de los seres vivos planteó dos nuevos problemas frente a los cuales la biología de fines del siglo XIX y principios del XX apenas tenía respuesta. En primer lugar, el desarrollo embrionario es reproducible o repetible; es decir, de la unión de dos moscas surge una mosca y no un gusano, y de la unión de dos perros surge un perro y no un gato. Por consiguiente, el huevo o cigoto debería poseer ya toda la información para “fabricar” un organismo muy similar a los progenitores. En segundo lugar, el proceso de desarrollo procede por etapas invariantes, es decir, es muy ordenado, y va de lo simple a lo complejo. De ello se dedujo que debería existir un “programa”, o sea, unas instrucciones para “leer” la información inicial y dar lugar a un conjunto armoniosamente organizado de millones o billones de células. Globalmente se planteaban dos preguntas clave: 1) en qué consiste la información existente en el cigoto y 2) cómo a partir de esa información se “construye” un organismo.

En 1944 se demuestra que el ácido desoxirribonucleico (DNA) es esta información inicial; el DNA es, por lo tanto, el material hereditario. En 1953 Watson y Crick proponen su famoso modelo de la doble hélice del DNA que aúna numerosas observaciones anteriores, da una explicación racional de la replicación, conservación y variación del material hereditario, e impulsa el nacimiento de la biología molecular. El DNA es una molécula formada por miles de unidades

funcionales contiguas, o genes; unidades hereditarias postuladas ya por Mendel en 1865. Cada célula contiene dos copias de cada gen, una procedente del padre y otra de la madre. Durante la división celular, ambas copias se replican fielmente conservando esta información en cada una de las células hijas. Cada gen posee la información para que la célula produzca (“fabrique”) moléculas denominadas proteínas, distintas para cada gen, encargadas de realizar las tareas propias de cada célula: mantener una forma y un tamaño determinados, diferenciarse en tipos celulares concretos, multiplicarse, moverse o migrar, interaccionar con las células vecinas, morir, etc. En otras palabras, los genes controlan, vía proteínas, el comportamiento celular base de la estructura final de cada especie. Sin embargo, dado que el número estimado de genes presentes en cada una de las células iba desde algunos miles en los organismos inferiores hasta 100.000 en el ser humano, la tarea de identificar cada gen (o al menos los más importantes) y entender sus funciones durante el desarrollo, para así comprender cómo podía “fabricarse” un organismo, parecía una tarea fuera del alcance de la ciencia de mediados del siglo XX.

En este entorno temporal, en concreto el 20 de octubre de 1942, en plena II Guerra Mundial, nace en Magdeburgo (Alemania) Christiane Nüsslein-Volhard. Su padre era arquitecto y, con su madre, ambos buenos músicos y pintores. Christiane tuvo una infancia feliz, sin lujos, compartida con tres hermanas y un hermano. Sus intereses fueron múltiples e intensos, y era una lectora impenitente, afición derivada quizás de su notable timidez. Como estudiante fue muy dispersa, perezosa con los deberes y mediocre en los exámenes, excepto en aquellas materias por las que mostraba más interés y en las que sobrepasaba con creces lo exigido.

Aunque su vocación por la biología fue temprana, no es hasta finalizar la escuela secundaria en 1962 cuando, después de breves dudas con la medicina (aparentemente “curadas” después de ejercer un mes de enfermera en un hospital), decide iniciar sus estudios de biología en la Universidad de Frankfurt. Sin excesivo entusiasmo permanece en ella hasta que en 1964 se traslada a la Universidad de Tübingen para iniciar

la nueva titulación de Bioquímica. El exceso de química orgánica y la poca biología de la nueva carrera le disgustan, aunque más tarde reconoce la solidez y utilidad de los conocimientos adquiridos en química, física, termodinámica y estereoquímica, y en especial los cursos de microbiología y genética al final de la carrera. Se gradúa en 1969 y, como de costumbre, con notas relativamente mediocres. En su proyecto de tesis doctoral desarrolla un método muy eficaz de purificación a gran escala de la RNA polimerasa y analiza los lugares de unión del fago fd a esta molécula, análisis que luego extiende a los del fago OX174. Con métodos harto rudimentarios, obtiene las secuencias de unión de estos fagos a la RNA polimerasa. Presenta su tesis en 1973 y, aun siendo ya una consumada bióloga molecular, decide cambiar de tema.

Su escepticismo, a la postre erróneo, respecto a las nuevas técnicas de DNA recombinante que se fraguaban en aquel entonces, y sus charlas con diversos profesores del Max-Planck-Institut de Tübingen, especialistas en biología celular y molecular y en formación de patrones morfológicos, inclinan su interés por la biología del desarrollo. Al tiempo, los trabajos de Friedrich Bonhoeffer sobre cribados genéticos para detectar mutantes que alteraban la replicación del DNA en *Escherichia coli* la convencen del poder de la genética para analizar procesos complejos como el desarrollo embrionario. A partir de estas premisas decide iniciar un proyecto posdoctoral para identificar mutaciones que afecten el contenido de información en el cigoto implicada en la formación del patrón embrionario. Con una beca de la EMBO (European Molecular Biology Organization) se traslada en 1975 al laboratorio de Walter Gehring en Basilea para iniciar el proyecto, utilizando *Drosophila melanogaster* como material de estudio.

En Basilea conoce a Eric Wieschau y otros colegas, luego también famosos en Biología Molecular y Genética del desarrollo. Aprende a fondo genética de *Drosophila*, desarrolla la denominada técnica del bloque para recoger huevos (cigotos) producidos por cruzamientos en masa, y con Jitse van der Meer desarrolla una técnica de fijación y transparentado de la cutícula larvaria extremadamente útil para revelar deta-

lles hasta aquel entonces nunca vistos. Con este bagaje inicia su primer cribado en masa de mutantes de efecto materno, del que surge uno de los mutantes más interesantes del futuro: *dorsal* o *dl*. En 1977 va como posdoctorada al laboratorio del embriólogo Klaus Sander, en Friburgo. Allí describe y analiza con gran precisión el patrón de los segmentos en embriones y larvas de *Drosophila*, y prosigue su trabajo en el mutante *dorsal*, descubriendo nuevos alelos mutantes e interpretando sus fenotipos según un modelo en gradiente de proteína dorsal; gradiente que sería clave para determinar el patrón dorsoventral del embrión. Diez años después, este modelo demostró ser absolutamente correcto en el aspecto molecular.

En 1978, John Kendrew, a la sazón director general del recientemente inaugurado European Molecular Biology Laboratory (EMBL) en Heidelberg, inicia un programa de reclutamiento de jóvenes talentos y ofrece un contrato por tres años (1978-1980) a Christiane Nüsslein-Volhard y a su antiguo colega en Basilea, Eric Wieschaus. Estos tres años van a ser cruciales en la carrera científica de ambos y los resultados obtenidos les harán merecedores del Premio Nobel de Medicina en 1995. Christiane y Eric trabajan codo con codo en un pequeño laboratorio, ayudados por dos técnicos. Deciden entonces iniciar un cribado masivo de mutaciones que afecten a la segmentación (formación de segmentos corporales) en el embrión y la larva. Tenían a favor su vasta experiencia en genética de *Drosophila*, haber aislado y analizado diversos mutantes de desarrollo del embrión, y sus conocimientos sobre la organización axial de la cutícula larvaria, en la cual habían descrito numerosos marcadores de posición y de polaridad. Técnicamente, Nüsslein-Volhard había desarrollado ya métodos que facilitaban el análisis en masa (el sistema de bloque para depositar huevos, el transparentado de cutículas), y ambos inventan nuevas técnicas para facilitar aún más la labor (por ejemplo unas canastillas que permiten fijar y clarificar siete embriones a la vez). No es exagerado decir que, en 1978, el dúo formado por Christiane Nüsslein-Volhard y Eric Wieschaus era el único en el mundo capaz de llevar a cabo el trabajo que emprendieron.

Un breve inciso sobre genética, mutaciones y el método genético. En comparación con otras estrategias experimentales, la obtención de mutaciones es una herramienta única y singular para analizar el papel o la función de componentes individuales en el desarrollo. En primer lugar, sólo un componente, el producto génico (o proteína) codificado por el gen mutado, queda eliminado o alterado, mientras que el resto del organismo permanece intacto. De esta manera, la función del gen se deduce de su fenotipo mutante, es decir, la forma en que el embrión se desarrolla en ausencia del producto génico. En segundo lugar, genes con fenotipos mutantes similares es probable que tengan funciones similares, y que sus productos cooperen en un proceso concreto del desarrollo. De esta manera, los genes y sus funciones se agrupan en programas concretos de desarrollo que dan lugar a estructuras determinadas.

Hasta aquel momento sólo se había detectado y analizado en *Drosophila* un número escaso de mutaciones del desarrollo, con fenotipos dispares e inconexos. Frente a ello, el proyecto de Nüsslein-Volhard y Wieschaus introduce dos características novedosas. En primer lugar, el ingente número de genes que deberían controlar el desarrollo les hace optar por estudiar un solo proceso, concreto y crucial: la segmentación. En segundo lugar, para detectar todos los genes en ella implicados optan por una mutagénesis masiva; es decir, generan miles de líneas mutantes y analizan cada una con sumo detalle para detectar alteraciones del patrón segmental de la cutícula. El resultado de este monumental esfuerzo, sólo explicable por su enorme tesón y talento, una férrea organización y los avances técnicos antes reseñados, fue detectar, definir y mapear 130 genes, distribuidos al azar en los cuatro cromosomas (número haploide) de *Drosophila*. De estos genes, unos 30, a los que se denominó "genes de segmentación", afectaban el patrón segmental a lo largo del eje anteroposterior. Más importante aún, los fenotipos mutantes se agrupaban en tres clases: la clase *Gap* (brecha), en la cual bloques contiguos de segmentos desaparecen; la clase *Pair-Rule* (regla de parejas), en la cual alternativamente uno de cada dos segmentos contiguos desaparece; y la clase *Segment Polarity* (polari-

dad segmental), en la cual el número de segmentos no varía pero sí la polaridad anteroposterior de cada uno. Más tarde, en colaboración con Trudi Schüpbach y otros colegas, inician otro proyecto para detectar genes de efecto materno que modifiquen el patrón cuticular larvario. Obtienen otra colección de mutantes muy interesantes, de la que deducen que el cigoto tiene una estructura sencilla con productos génicos (mRNA y proteínas) de origen materno (procedentes del óvulo) distribuidos asimétricamente a lo largo de los ejes anteroposterior y dorsoventral. Posteriormente se demostró que estos productos génicos maternos, codificados por un número escaso de genes de efecto materno, activaban la expresión embrionaria de los antedichos, y más numerosos, genes de segmentación. Entre estos últimos se observó que los genes *Gap* controlaban a los *Pair-Rule*, y éstos a los *Segment Polarity*. De esta manera, la cadena “genes de efecto materno – genes *Gap* – genes *Pair-Rule* – genes *Segment Polarity*” representó el primer y más glorioso ejemplo en Biología del desarrollo de lo que entendemos por programa genético; es decir, las unidades (genes) y sus reglas de interacción que controlan la formación de un patrón estructural concreto, los segmentos.

En octubre de 1980 se publicó un resumen de estos hallazgos, con portada incluida, en la muy prestigiosa revista *Nature*. El interés que despertó fue inmediato y un número creciente de laboratorios empezaron a clonar y secuenciar estos genes y determinar su expresión en el embrión normal y en embriones mutantes.

A finales de 1980 el dúo se separa. Eric Wieschaus obtiene una plaza en Princeton (Estados Unidos) y Nüsslein-Volhard se traslada, en la primavera de 1981, como líder de grupo al Friedrich-Miescher Lab de la Max-Planck-Society en Tübingen. Junto a Gerd Jürgens y Kathryn Anderson, ambos excelentes genetistas, completan los cribados de genes de segmentación de efecto materno y cigóticos, trabajo que en 1984 ve la luz en tres publicaciones en la entonces prestigiosa revista *Roux's Archives*. Seguidamente inicia un análisis molecular en profundidad de los genes de efecto materno que controlan los dos ejes embrionarios. El resultado es, después de tres años de esfuerzos, la publi-

cación en 1987, en *Science*, del primer modelo de cómo se establece el patrón anteroposterior en el embrión de *Drosophila*.

En 1986, Nüsslein-Volhard es nombrada Directora de la División de Biología del Desarrollo del Instituto Max Planck en Tübingen, puesto que aún ostenta. Inicia entonces la caracterización molecular de no pocos de los genes aislados en los anteriores cribados, lo que conduce a una mejor comprensión de los principios de determinación axial en el embrión, plasmados en otro importante artículo publicado en *Development* en 1990.

Estos momentos son paralelos a uno de los descubrimientos más trascendentales en Biología del desarrollo, con ramificaciones de enorme alcance en áreas muy diversas de la Biología, incluida la evolución y, como veremos, en Medicina. Su génesis puede retrotraerse a los genes detectados en el cribado genético de Nüsslein-Volhard y Wieschaus, a la detección en genes de vertebrados de regiones homólogas (es decir, procedentes de un ancestro común que ya las tenía), a regiones presentes en los denominados genes homeóticos de *Drosophila* (trabajo iniciado por E.B. Lewis) y a las brillantes consideraciones teóricas de François Jacob (1977), codescubridor del operón en bacterias y Premio Nobel 1965. Lo que nadie había esperado ni predicho se reveló entonces con suma claridad: todos los organismos, desde la humilde y simple esponja al encumbrado y complejo ser humano, poseen genes muy similares. Es más, el número de genes, antes tenido como marchamo de la complejidad estructural y funcional, es también muy similar desde las esponjas hasta los humanos. Las consecuencias son trascendentales, aunque intelectualmente devastadoras: la gran diversidad morfológica de animales y plantas no resulta de la presencia de genes distintos sino de cómo estos genes se combinan y relacionan entre sí en el espacio y en el tiempo durante el desarrollo embrionario.

Este hecho cambió la Biología para siempre, ya que a partir de los genes de *Drosophila* y de otro organismo modelo, el gusano nemátodo *Caenorhabditis elegans*, se detectaron y aislaron multitud de genes homólogos en vertebrados, la especie humana incluida. Por añadidura se

observó, salvando las pertinentes distancias, que determinados fenotipos mutantes en *Drosophila* se correspondían a alteraciones y patologías embrionarias y del adulto en los humanos. Es decir, la humilde *Drosophila* parecía ser un modelo excelente para entender y avanzar en la comprensión de no pocas enfermedades humanas y de otros procesos como el envejecimiento y la regeneración. Sin temor a exagerar, los genes aislados en los organismos modelo en Biología del desarrollo son, junto a las técnicas de ingeniería genética y biotecnología, el inicio de la nueva Biomedicina.

El reconocimiento de *Drosophila* como paradigma de la nueva Biomedicina llega tarde para que Nüsslein-Volhard desista en cambiar de nuevo de modelo de estudio y, sin dejar *Drosophila*, analizar el control genético del desarrollo de un vertebrado, el pez cebra. Además de su proverbial inquietud, Nüsslein-Volhard estaba más que harta de ser preguntada y haber de responder a burócratas, gestores y administradores de la investigación científica, tanto en Bruselas como en Alemania, para qué servía lo que hacía en moscas. Por ello decide, a mediados de los años 1980, iniciar un cribado genético similar al de *Drosophila* en el pez cebra. En 1986, con 44 años de edad, introduce las primeras peceras en el laboratorio y junto a dos estudiantes inician el proyecto. El resultado final es el desarrollo de las técnicas necesarias para cultivar, cruzar y mantener una infinidad de *stocks* mutantes, tarea que culmina con la inauguración, en septiembre de 1992, de un enorme acuario con 7000 tanques o peceras. A pesar de las evidentes diferencias estructurales entre la mosca y el pez, describe miles de mutantes de los cuales una parte sustancial tiene su homólogo en *Drosophila*, aunque puedan usarse para construir estructuras algo o bastante distintas. Otros mutantes, especialmente los relacionados con órganos sin correlato en la mosca, no están o están poco representados en *Drosophila*. En 1996, la revista *Development* publica un volumen monográfico que incluye más de 30 artículos sobre los mutantes en el pez cebra procedentes del laboratorio de Nüsslein-Volhard y de otros.

En 1995 recibe, junto a su compañero de cribado genético, Eric Wieschaus, y el pionero en el

estudio de los genes homeóticos, Edward B. Lewis, el Premio Nobel en Fisiología o Medicina por su contribución en la investigación del control genético del desarrollo embrionario. Con su masivo cribado genético, Nüsslein-Volhard y Wieschaus introdujeron la “gran ciencia” en la Biología, acostumbrada hasta entonces, por su escasa financiación y por emplear a un número relativamente reducido de investigadores y estudiantes, a una ciencia a pequeña escala. Al tiempo, su cribado ofreció las primeras herramientas que revelaron la similitud genética existente entre los organismos. Ello obligó a biólogos y evolucionistas a postular, y luego demostrar, que la gran diversidad morfológica en animales y plantas se debe no a un incremento en el número de genes sino a diferencias en las combinaciones e interacciones de genes similares.

La lista de honores y premios anteriores y posteriores al Nobel es demasiado larga para reseñarla aquí. Miembro de las más prestigiosas sociedades científicas y academias extranjeras, es autora de más de 150 trabajos que han recibido cerca de 20.000 citas, y de algunos libros, entre los que destaca *Coming to life: How genes drive development* (Kales Press, 2006), donde explica las bases genéticas y celulares del desarrollo animal, y explora las implicaciones éticas de los avances recientes en genómica y biotecnología.

Consciente del esfuerzo y el sacrificio que supone, tanto para hombres como para mujeres, la carrera científica, pero muy especialmente por su condición de madres (potenciales o reales) para estas últimas, fundó en 1994 la Fundación Christiane Nüsslein-Volhard (*Christiane Nüsslein-Volhard Stiftung*). Su objetivo es ayudar a prometedoras jóvenes científicas con hijos a desarrollar ambas tareas, de madres y de investigadoras, sin renunciar ni a una ni a otra como sucedió en el pasado, y sucede aún, aunque en menor grado. Con esta finalidad, la Fundación otorga ayudas a doctorandas o posdoctoradas de cualquier nacionalidad que investiguen en Universidades o Centros de Alemania. Dicha ayuda puede emplearse para pagar “canguros” por las tardes/noches o para asistir a congresos, contratar otro tipo de ayudas domésticas, o comprar lavadoras y lavaplatos.

La vida y la obra de Christiane Nüsslein-Volhard revela la importancia de tener, aparte de una gran inteligencia natural, una mentalidad abierta e inquisitiva, motivación, pasión por las cosas, capacidad de leer, informarse y hablar con expertos, no temer al cambio, tanto en los temas como en los objetos científicos a tratar, y moverse viajando. En resumen, valor e independencia, con las dificultades añadidas en aquel momento por el hecho de ser mujer. No en vano Nüsslein-Volhard pasó de ser una bioquímica pura a ser genética, de los fagos a la *Drosophila*, y de ésta al pez cebra, y de Magdeburgo a Frankfurt,

Tübingen, Basilea, Friburgo, Heidelberg y vuelta ya definitiva a Tübingen, con numerosas estancias y viajes a distintas partes del globo. Aunque es también evidente que el azar, tanto geográfico como personal, también desempeñó su papel. En los años 1970, Alemania y Suiza tenían laboratorios y escuelas con buenos embriólogos y genéticos, algunos desde décadas antes, a los que Nüsslein-Volhard debe su formación en estos campos. De no ser así, tal como sucedía en aquel momento en España, pese a sus innegables cualidades le hubiera resultado mucho más difícil, si no imposible, llegar donde ha llegado.

Janet Rowley

Gemma Marfany Nadal

Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona

Aunque toda su producción científica ha sido bajo el nombre de casada, Janet Rowley nació como Janet Davison en Nueva York el año 1925, hija única de Hurford y Ethel Ballantyne Davison. Cuando todavía no contaba 2 años de vida sus padres volvieron a Chicago, de donde procedían y tenían su familia. Ambos tenían estudios universitarios –su padre pertenecía al mundo académico universitario y su madre era docente en educación secundaria– y la apoyaron para que continuara sus estudios superiores. Siendo muy joven, Janet ya se sentía atraída por la ciencia. Como ella misma relata: “Me fascinaba la ciencia. Me gustaba en especial el orden aparente en la clasificación de plantas y animales en un árbol filogenético lógico”. Descubrió su inclinación por la Medicina más tarde, ya en contacto con la Universidad, cuando se dio cuenta de que la Medicina combinaría su atracción por la ciencia y su deseo innato de buscar una profesión en la que pudiera ayudar a los demás.

Janet Rowley entró en la Universidad de Chicago siendo muy joven, con tan sólo 15 años. Siguiendo los consejos de su madre, que conocía muy bien los entresijos de esa Universidad en la que tanto ella como su padre habían estudiado, solicitó y consiguió la necesaria beca anual de manutención, unos 300 dólares de la época (1940) que le permitieron subvencionar sus dispendios. Además, fue aceptada en uno de los proyectos personales del rector de la Universidad de Chicago, Robert Maynard Hutchins, quien consideraba que los dos últimos años de escolarización en el instituto eran absolutamente dilapidados por los estudiantes. Hutchins era partidario de proveer a los jóvenes

preuniversitarios de una educación general muy amplia, ya que la especialización podía adquirirse más tarde. Creó unas posiciones especiales a las que sólo unos pocos estudiantes de secundaria aventajados podían optar, de forma que éstos convivían con universitarios y disfrutaban de una educación muy avanzada en aquel tiempo, ya que sus profesores daban también clases en la Universidad. La educación de los pocos estudiantes que accedían a aquel proyecto de cuatro años consistía en una base de cultura general excelente, progresando cronológicamente no sólo en el estudio de la historia sino también en arte, música y literatura. Este progreso incidía tanto en las ciencias humanísticas y sociales como en las ciencias experimentales, y Janet asistió a clases de medicina antes de empezar la carrera. Tal y como ella misma comenta en una entrevista: “Yo estoy entre aquellos que fueron especialmente bendecidos, fuimos unos pocos privilegiados, ya que ese programa tan avanzado terminó”. Este proyecto personal del rector duró sólo el tiempo que Hutchins continuó siendo cabeza visible de la Universidad de Chicago, un periodo que la situó a la delantera de muchas universidades norteamericanas excepto, por decisión personal y quizás poca previsión de futuro, en el campo de la ingeniería.

Las clases a las que Janet asistía eran mayoritariamente magistrales, con pequeños grupos de discusión a posteriori. Así aprendió a pensar por sí misma y estudiar de forma independiente, ambos aspectos requisitos esenciales en su formación y futuro desarrollo como investigadora científica. Debido a su experiencia, y a su posi-

ción durante muchos años como Catedrática de Medicina, Genética Molecular y Biología Celular, Janet Rowley tiene una opinión definida sobre estrategias docentes y cree que las clases con pocos alumnos están sobrevaloradas. O como ella puntualiza: “Aunque mucha gente lo piense, las clases magistrales no son necesariamente una mala práctica docente. Ni los cursos con pocos estudiantes son necesariamente esenciales para promover una buena educación”. Quizás no es tan sorprendente que todos los estudiantes que se beneficiaron de este programa específico constituyeron en su tiempo una elite influyente de científicos y humanistas.

Cuando acabó con éxito esos cuatro años de preparación, solicitó entrar en la Facultad de Medicina en la misma Universidad, en parte porque ya la conocía y sabía que la Facultad era muy buena, y en parte porque su padre acababa de incorporarse al frente en la Segunda Guerra Mundial. Siendo hija única, es comprensible que quisiera quedarse junto a su madre y el resto de su familia en Chicago. Sin embargo, la joven estudiante encontró un obstáculo en su progreso educativo, que ella recuerda como un hecho meramente anecdótico pero que, sin embargo, refleja la realidad de la época. Sólo tres mujeres eran admitidas cada año en un curso de 65 alumnos. Cuando ella solicitó su ingreso en la Facultad de Medicina, con 19 años, le fue denegada su solicitud porque el cupo femenino ya estaba lleno. Así que tuvo que esperar un año entero para poder matricularse el siguiente curso. Cuando se le pregunta por este escollo en su vida, su respuesta es siempre la misma: Janet sonríe y comenta que aunque pueda considerarse como el obstáculo más grande de su vida científica, en aquel momento pensó que sólo tenía 19 años y que bien podía esperar un año más para comenzar la carrera que ella había escogido. Quizás este carácter conciliador es uno de los signos que mejor la caracteriza como persona. Igual que todas las mujeres de su época, sufrió desventajas en su carrera debido a su género, pero fueron asumidas con ecuanimidad y con una innata inteligencia emocional. Según su propia apreciación de aquel tiempo: “No soy una persona que busque la confrontación, así que no me dediqué a buscar situacio-

nes en las que se me tratara diferente, y creo que en general los profesores me trataron igual que trataban a mis colegas varones. Trabajé muy duro para obtener buenas notas y pude participar en los mejores grupos de discusión. Ser una mujer en la Facultad de Medicina fue casi una ventaja: se esperaba tan poco de las mujeres que era fácil conseguir cumplir con las expectativas”.

Se casó el día después de graduarse en Medicina, en el año 1948, con otro médico, Donald Adams Rowley, a los 23 años de edad. A partir de ese punto y durante 24 años, por decisión propia, mientras su marido ejercía la Cátedra de Patología, ella trabajó sólo a tiempo parcial para poder dedicarse a su familia y cuidar de sus cuatro hijos. Como ella misma admite, se dedicó a la ciencia porque era un *hobby* que le permitía aplicar lo que sabía a un problema concreto, era un reto. Así siguió hasta que su hijo menor cumplió 12 años, justo cuando ya había realizado algunos de los experimentos que le dieron posteriormente el reconocimiento científico que actualmente tiene. Sin ninguna ostentación y con cierta candidez, Janet reconoce: “He podido disfrutar de dos mundos sin tener que renunciar a ninguno de los beneficios de ambos”. Antes de volver a trabajar en la Universidad había estado trabajando como médico en una clínica prenatal y de pediatría, así como con niños afectados de discapacidades intelectuales, mayormente del síndrome de Down, hasta el año 1961. Durante ese tiempo fue plenamente consciente del avance de la citogenética con los trabajos seminales de Lejeune (1959), en los que se describió que la base genética del síndrome de Down era la trisomía del cromosoma 21, así como de la descripción del cromosoma Filadelfia en varios pacientes con leucemia, por Nowell y Hugenford en 1961.

En 1962 se trasladó a Oxford para internarse por completo en el campo de la investigación científica y aprender durante un año las entonces novedosas técnicas radiactivas de marcado molecular de cromosomas, estudiando los patrones de replicación del DNA en cromosomas humanos normales y patológicos. En menos de dos años de trabajo de laboratorio publicó dos artículos en *Nature*. A su vuelta, el año 1963, la

Universidad de Chicago estaba tan interesada en incorporar nuevas metodologías que le ofreció directamente un puesto a tiempo parcial de investigador asociado en el Departamento de Hematología, con un sueldo discreto, un metro de poyata y un microscopio para su uso. A petición de sus compañeros hematólogos, comenzó a estudiar los cromosomas de pacientes con distintos tipos de leucemia. “Tener una posición en la Universidad como ésta era muy inusual, ya que se suponía que las mujeres se quedaban en casa o se centraban en sus carreras, pero no en ambas”, comentó más tarde Rowley.

Durante varios años, hasta la década de 1970, Janet Rowley se dedicó a perfeccionar los métodos ya existentes de marcado cromosómico fluorescente con quinacrina y bandeo con tinción de Giemsa para así poder identificar con mayor precisión los distintos patrones de los complementos cromosómicos humanos, lo que denominamos cariogramas. Esta amplísima experiencia en teñir y reconocer cromosomas por su patrón de tinción fue absolutamente crucial para su gran aportación científica: el descubrimiento de que existe una base genética consistente y repetitiva para algunos tipos de cáncer. En su caso, una translocación cromosómica, es decir, un intercambio de material genético entre dos cromosomas no homólogos. La translocación es un proceso en el cual un fragmento de un cromosoma se rompe y se engancha a otro, o bien cuando dos cromosomas intercambian un fragmento de forma recíproca. Este proceso se evidencia por el intercambio de patrones de tinción a partir de un cierto punto del cromosoma.

En concreto, Janet Rowley descubrió, en los albores del año 1972, que la leucemia mieloblástica aguda se debe a una translocación que implica a los cromosomas 8 y 21. Más tarde, ese mismo año, demostró que la leucemia mielogénica crónica, en la cual se había descrito un cromosoma aberrante, el cromosoma Filadelfia, está causada por una translocación entre los cromosomas 9 y 22. En ambos casos, al ser los cromosomas humanos 21 y 22 los más pequeños en tamaño, había sido enormemente difícil descubrir que había una translocación compensada, en lugar de tratarse de una delección o pérdida de un fragmento del brazo largo de estos

cromosomas. La Dra. Rowley argumentó en su artículo que lo que ella había reconocido y encontrado en dos tipos concretos de cáncer de forma tan consistente tenía que estar necesariamente correlacionado con la causa de la patología. Aun más, podía extrapolarse a otras enfermedades oncológicas, que también podrían ser causadas por translocaciones específicas. Lo más notable del caso es que había enviado su importante descubrimiento a una de las revistas médicas más reconocidas, el *New England Journal of Medicine*, y fue inmediatamente rechazado porque contravenía las convicciones de los especialistas médicos del campo, que menospreciaron su cuidadoso análisis.

Janet perseveró y envió su artículo a una revista científica de ámbito no exclusivamente médico, quizás en un intento de convencer a árbitros científicos (los denominados *referees* o *reviewers* en la terminología habitual) más proclives a aceptar una serie de descripciones meticolosas y convincentes. Así fue como su artículo más relevante apareció en el año 1973 en *Nature*. La translocación cromosómica, es decir, la transferencia de un segmento de un cromosoma a otro, haría que genes importantes que podían regular el crecimiento y la división celular ya no estuvieran en su posición normal en el cromosoma. Estos resultados aportaron evidencias absolutamente cruciales para demostrar que el cáncer era un desorden genético. Este hallazgo revolucionario no fue inmediatamente reconocido por sus colegas, pues una gran mayoría de clínicos y científicos de su tiempo lo tildaron de artefacto irrelevante ya que consideraban que la pérdida o reordenamiento de material genético en el cáncer respondía a un proceso meramente caótico. Así, el texto más reconocido de su tiempo en el campo de la hematología en las facultades de Medicina, el *Hematology* de Williams, decía textualmente en el año 1972: “En los casos de anormalidades en leucemia linfoblástica aguda, las variaciones en los cromosomas son considerables, desde reordenamientos menores en los complementos cromosómicos a cambios remarcables en el número y la morfología de los cromosomas... Sin embargo, las alteraciones son distintas entre casos”. A pesar de que la resistencia inicial a sus ideas fue mucha,

la aparición de nuevas translocaciones en cánceres específicos en los siguientes años, como la translocación entre los cromosomas 14 y 18 en el linfoma folicular, y entre los cromosomas 15 y 17 en la leucemia promielocítica aguda, fue demostrando que sus ideas tenían un fundamento real, y ya en los años 1990 era un concepto ampliamente aceptado, teniendo en cuenta que se habían descrito más de 70 translocaciones causantes de distintos tipos de cáncer. Es de destacar que, a pesar de estos avances de Rowley y otros grupos, en las siguientes dos ediciones del *Hematology* se omitió cualquier referencia a la citogenética. No fue hasta 1989 (16 años más tarde de las publicaciones iniciales de Rowley) cuando se volvieron a incluir sendos capítulos sobre citogenética y genética de las enfermedades hematológicas en un libro de texto considerado absolutamente indispensable para un hematólogo.

Sus descubrimientos le aseguraron una plaza fija en la Universidad, nueva financiación para proseguir sus investigaciones y una cátedra, pero Rowley recuerda esta época como la más dura de su vida: “Iba a los congresos de hematología como una misionera, con la *misión* de convencer a la gente de que las translocaciones eran relevantes en la génesis del cáncer”. Hoy en día, identificar una translocación específica en las células tumorales de un paciente es uno de los métodos más relevantes para el diagnóstico, la prognosis y la terapia de las leucemias.

Otro de los hechos que sorprende es que en estos trabajos tan relevantes ella aparece como única y absoluta autora, ya que por aquel entonces no tenía todavía grupo propio. Algo que actualmente es casi impensable y, sin embargo, ella consiguió. A solas, trabajando a tiempo parcial, fotografiaba los cromosomas de los pacientes con leucemia y a menudo se llevaba las fotos a casa para pensar. Sus hijos solían bromear sobre su afición a “construir puzzles” cuando ella se sentaba en la mesa del comedor de su casa, recortando cada cromosoma de las fotografías para recomponer después cuidadosamente cada cariotipo, como ella cariñosamente recuerda cuando se le pregunta por esta época de su vida. De hecho, preguntada directamente por su mejor momento en ciencia responde: “El

momento más dulce de mi carrera científica tuvo lugar en el comedor de mi casa, mientras ordenaba cromosomas en la mesa y me di cuenta de que las células de dos pacientes tenían material extra en el cromosoma 9 (9q34), que parecía presentar exactamente el mismo patrón del segmento cromosómico que faltaba en el cromosoma Filadelfia. Reconocí en seguida que podía tratarse de una translocación entre los cromosomas 9 y 22, ya que poco tiempo atrás había encontrado una translocación parecida entre los cromosomas 8 y 21. Dado que las translocaciones somáticas recurrentes no habían sido descritas anteriormente, constituyó un reto intelectual intentar entender cómo se habían originado. Esta cuestión no quedó resuelta hasta mucho más tarde, cuando se clonaron los puntos de rotura cromosómicos y se pudo comprender la función de los genes implicados”.

Su dedicación a la ciencia no disminuyó después de estos éxitos, continuó innovando y utilizando nuevos métodos para mejorar las técnicas de microscopía en citogenética, como la hibridación fluorescente *in situ* en los años 1990, o el cariotipado espectral más recientemente, de forma que en el año 2007 cuenta con más de 450 artículos y todavía sigue en activo publicando (13 artículos en los últimos dos años). Cuando se le pregunta cuál cree que es su mejor contribución a la sociedad, responde con cierta humildad: “Mientras practiqué la Medicina me encargué de niños con retraso mental; sus padres estaban angustiados y sobrepasados porque muchos de los niños eran difíciles de manejar, con problemas muy graves de comportamiento, mientras que otros estaban tan discapacitados que necesitaban cuidados continuos como si fueran bebés, a pesar de que eran mucho mayores y pesaban mucho. Intenté ser siempre cuidadosa y paciente cuando examinaba a los niños, mientras intentaba tranquilizar a los padres y darles la seguridad de que alguien entendía, o al menos intentaba entender, sus problemas, y que procuraría mejorar en lo posible su difícil situación. Si hablamos de investigación, creo que tuve la extraordinaria suerte de descubrir cambios genéticos cromosómicos causantes de algunos tipos de leucemias y linfomas. Otros grupos, aunque también el mío con-

tribuyó a ello, descubrieron más tarde los genes implicados en los puntos de translocación. Hoy en día, la translocación entre los cromosomas 9 y 22 que se encuentra en la leucemia mielogénica crónica (cromosoma Filadelfia) se trata con un medicamento especial, el *Gleevec*, que induce efectivamente la remisión de esta enfermedad en la gran mayoría de los pacientes. Saber que he contribuido al estudio de este maravilloso éxito es una experiencia que realmente recompensa”.

Octogenaria, Janet Rowley ha debido renunciar a algunos de sus pasatiempos favoritos. Ya no puede entrenarse para hacer *trekking* en el Himalaya acarreado pesadas mochilas por los pasillos y escaleras del hospital, sino que debe contentarse con ir en bicicleta por los alrededores de su casa, nadar en el lago Michigan y cuidar de su jardín e invernadero, aficiones que, junto con asistir a la ópera y viajar, ha desarrollado durante toda su vida y que le han permitido disfrutar de una vida personal muy plena paralelamente a su carrera científica. “Siempre he sido consciente de que he tenido lo mejor de dos mundos. Actualmente, mis colegas científicas lo tienen todo mucho más difícil porque intentan hacerlo todo: trabajan a tiempo completo, tienen una familia y llevan la intendencia de un hogar. Pienso que son muy dedicadas y competentes, pero están constantemente preocupadas sobre si podrán continuar haciendo malabarismos y tener éxito en todos los frentes”, reflexiona Rowley.

Aunque el reconocimiento de sus colegas llegó pasada su madurez, ha recibido desde entonces tan numerosos premios científicos en los últimos 20 años que sólo le falta recibir el premio Nobel para completar su vitrina. De hecho, en su país, Estados Unidos de América, ha recibido elogiosas palabras de los últimos presidentes; Clinton le concedió el más prestigioso premio científico de Estados Unidos (la Medalla Nacional en Ciencia), y todavía forma parte del Comité de Bioética de Bush, a pesar de contar

ya con 82 años y de poseer visiones mucho más progresistas y claramente opuestas a la postura decididamente conservadora y personalista del presidente. Como ella misma admite, cuando aceptó participar ya supuso que no sería un camino nada fácil, pero incluso sabiéndolo le costó aceptar la publicación de informes finales del Comité en que hay errores y aseveraciones no demostradas científicamente, particularmente sobre el uso de las células madre embrionarias y las células madre del adulto. Tanto la Dra. Rowley como Elizabeth Blackburn, otra eminente científica, publicaron a posteriori una reflexión crítica en una revista científica *online* de amplia difusión, titulada *La razón como guía*, en la que concluyen que “se le hace a la sociedad un flaco servicio cuando la evidencia científica que se le presenta es incompleta, ya que así los mitos son perpetuados”. Dice mucho del talante conciliador que la ha caracterizado toda su vida que a pesar de su voz resueltamente disidente –de ella se dice que nunca ha abandonado ninguna batalla– no haya sido todavía relevada de su cargo. O como ella misma admite: “Puedo ser agudamente crítica en muchas cuestiones, pero intento no dejar de ser educada. Intento mantenerme como la voz de la razón”. Esta apreciación ecuánime sobre sí misma es quizás una de las mejores valoraciones sobre la personalidad que ha caracterizado y todavía caracteriza a Janet Rowley.

Bibliografía

- Beutler E. Introduction to Janet D. Rowley. *Leukemia*. 2000;14:511-2.
- Blackburn E, Rowley J. Reason as our guide. *PLoS Biology*. 2004;2.
- Rowley JD. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature*. 1973;243:290-3.

Helen Brooke Taussig

Jon Permanyer Ugartemendía

Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona

Miércoles 29 de noviembre de 1944, amaneció Baltimore con tiempo lluvioso, un fenómeno habitual a medida que se acercaban los oscuros días de invierno. Hacía tres semanas que Franklin D. Roosevelt había sido reelegido como presidente de Estados Unidos. Mientras tanto, en Europa, la gran guerra continuaba. Estas noticias no eran importantes para un grupo de médicos y enfermeras del Hospital Johns Hopkins. Para esa mañana se había programado la primera operación para corregir una anomalía cardíaca en una “niña azul” de apenas 15 meses de edad, Eileen Saxon.

Helen Brooke Taussig nació el 24 de mayo de 1898 en Cambridge (Estados Unidos). Fue la más pequeña de los cuatro hijos del matrimonio entre Edith Thomas Guild y Frank William Taussig. Su madre mostró interés por la biología, concretamente la botánica, y estudió en el anexo Radcliffe (convertido luego en el Radcliffe College). Su padre fue un economista formado en la Universidad de Harvard, y acabó enseñando en esa misma Universidad durante 33 años, entre otras ocupaciones. Formaron una familia que adoraba tanto el estudio como el tiempo al aire libre. Esta faceta la llevaban a cabo en salidas al campo y en visitas a la casa que tenían en Cape Cod (Massachusetts). La infancia de Helen transcurrió en un entorno de libros, música, arte, aire libre y felicidad hasta que cumplió 9 años, cuando su madre enfermó de tuberculosis, en una época en la cual no se disponía de mayores recursos médicos y se le recomendó descanso, aire fresco y comida sana. Su estado se fue deteriorando hasta que murió en 1909. Este suceso marcó claramente la vida de Helen, que estrechó los lazos con su padre, su mentor y consejero.

De pequeña era una niña guapa e inteligente. Estudiaba todo lo que la rodeaba con perseverancia, pero tenía una flaqueza que la incomodaba: era incapaz de leer con fluidez. Sus profesores no la ayudaron ya que consideraron que la humillación que sufría cada vez que leía en públi-

co le serviría como estímulo para mejorar. Sus problemas con la lectura no eran debidos a una falta de interés sino a que padecía dislexia, enfermedad poco conocida en la época. Con constancia y el apoyo de su padre consiguió “expresarse claramente y entender la importancia de perseverar en los proyectos que se realizaban”. Pese a sus esfuerzos, una leve tuberculosis trabó su aprendizaje, ya que la obligó a asistir al colegio sólo por las mañanas y así poder descansar por la tarde, principal tratamiento para la tuberculosis en aquellos años. Para tratar su enfermedad, se le recomendó que durmiera al aire libre. Esta práctica la realizó a lo largo de su vida cuando se encontraba en Cape Cod, ya que “realizándola aprendí a valorar lo que tenía, más que lo que no tenía”.

En su primer año en la escuela para chicas de Cambridge demostró cómo sus esfuerzos habían valido la pena, ya que leyó sin problemas obras como “Noche de Reyes” (*Twelfth Night*) de William Shakespeare o “Silas Marner” de George Eliot. En 1917 accedió al Radcliffe College, el mismo centro donde se formó su madre. Pese a obtener buenos resultados académicos y destacar en actividades como el teatro, el tenis y el baloncesto, Helen no se sentía cómoda y acordó con su padre que, tras superar el segundo año en Radcliffe, se trasladaría a la Universidad de Berkeley, donde consiguió el grado AB en 1921. En ese momento decidió, juntamente con

su padre, que se dedicaría a la Medicina. Su padre le sugirió que se dedicara a la sanidad pública, que era “un excelente trabajo para las mujeres”. Para ello concertó una entrevista en la School of Public Health de Harvard. El decano le informó de que habían decidido que tanto hombres como mujeres podían acceder a la Universidad, pero que pese a años de estudios las mujeres no recibirían el título. A Helen le desagradó el trato y comentó al decano que no entendía “cómo alguien podía ser tan estúpido de dedicar cuatro años al estudio y no obtener un título a cambio”. “Nadie, espero” fue la respuesta del máximo responsable de la Universidad, evidenciando la clara discriminación que ejercían ciertos hombres. Esta situación convenció a Helen de que debía dedicarse a la Medicina a cualquier precio, pero antes se tomó un año sabático durante el cual visitó Grecia, Italia, Suiza, Alemania e Inglaterra. Al volver se matriculó en un curso de histología en la Harvard Medical School, que pese a no aceptar mujeres en sus facultades hacía una excepción si sólo se realizaban algunas asignaturas. Helen era la única alumna del curso y se le asignó un asiento en la última fila del aula, separándola así de sus compañeros y evitando que éstos se “contaminaran”. A pesar de la situación, Helen impresionó a su profesor, el Dr. John Lewis Bremer, quien le recomendó que fuera a la Boston University para cursar allí estudios de anatomía. Allí llamó la atención del Dr. Alexander Begg, y éste le recomendó que iniciara un estudio de los haces musculares del corazón de los mamíferos, empezando así su formación en cardiología. Su trabajo le permitió demostrar que dichos haces podían ser disecados y, bajo un tampón adecuado, contraerse rítmicamente (hasta la fecha se pensaba que este fenómeno sólo sucedía en haces de miocardio de animales de sangre fría). Al conseguir demostrar la contractilidad de los haces, el Dr. Begg le recomendó que se trasladara a la Johns Hopkins Medical School de Baltimore, donde podría cursar los estudios de Medicina. Dicha Universidad fue fundada gracias a los esfuerzos económicos que realizó Mary Elizabeth Garret, quien puso como condición que “las mujeres puedan disfrutar de todas las ventajas de la Universidad en las mismas condi-

ciones que los hombres”. Pese a la aceptación de mujeres, Helen necesitó de la excelente recomendación por carta del Dr. Walter Cannon, amigo de la familia, para poder acceder a los estudios.

Así comenzó sus estudios de Medicina, que concluyó en 1927. Ya siendo doctora empezó a trabajar en la clínica del corazón del Hospital Johns Hopkins y además solicitó una plaza como médico interno. Sólo podía acceder una única mujer a la plaza, y no la consiguió, cosa que le provocó una gran decepción. Además, durante la noche descubrió que tenía una lesión cutánea en el epigastrio, indicativa de que había contraído la varicela. Una vez recuperada de su decepción y de su leve enfermedad, continuó con su trabajo en la sección de cardiología. En el transcurso del año 1930, el Dr. Edwards Albert Park fue nombrado responsable de la clínica pediátrica del Hopkins y pidió a la Dra. Helen Taussig que trabajara con él, dirigiendo la nueva clínica de cardiología pediátrica.

La clínica empezó con unos medios muy escasos: disponían básicamente de un electrocardiógrafo, un aparato de rayos X y un fluoroscopio. Al poco de empezar a trabajar en la clínica, notó una pérdida de audición que se añadía a su ya conocida dislexia. Los médicos no pudieron esclarecer los motivos de su sordera. Quizá se debió a un ataque de tos ferina que sufrió ese mismo año.

La Dra. Helen Taussig debía estar preocupada. ¿Cómo haría para sobreponerse a una nueva minusvalía? ¿La pérdida de oído la haría peor médico? ¿Cómo podría tratar a los niños de la clínica? Para superar sus limitaciones adquirió un rudimentario audífono que se colgaba del cuello. Pese a él, a menudo tenía que enseñar el aparato, que solía esconder bajo el vestido, para que sus interlocutores hablaran más alto. Años más tarde adquirió un nuevo audífono que se acoplaba a las gafas. “Es maravilloso volver a tener las orejas en el sitio que les corresponde” dijo con el nuevo avance tecnológico. Pese a los audífonos, tuvo que aprender a leer los labios de sus interlocutores, proceso harto difícil para una mujer que padecía dislexia. Otro problema que le provocó la pérdida de oído fue la incapacidad de usar el estetoscopio característico de los cardió-

logos. Para ello llegó a desarrollar la habilidad de percibir los soplos cardiacos con las puntas de los dedos, hasta conseguir una sensibilidad similar a la que confería el estetoscopio. De nuevo, la perseverancia fue su mejor aliada.

Pronto se interesó en el tema de las cardiopatías adquiridas, ya que eran una dolencia para la cual no había tratamiento. La fiebre reumática representaba la principal causa de ingresos en la clínica pediátrica, pero su diagnóstico y tratamiento eran claros. Además, en los años venideros, gracias a la llegada de los antibióticos, su pronóstico mejoró notablemente (la penicilina fue descubierta en el año 1928, aunque su utilización no se extendió hasta la Segunda Guerra Mundial). En 1935, en un breve periodo de tiempo, fueron puestos bajo su atención dos niños cianóticos por cardiopatía congénita. Fue así como su objetivo de estudio pasaron a ser las cardiopatías congénitas, pues pese a sus esfuerzos los niños morían sin que nada se pudiera hacer para aliviarlos. Comenzó a estudiar los “niños azules” (niños que presentan alguna anomalía en el sistema cardiocirculatorio que les provoca un déficit de oxígeno en la sangre arterial, lo que determina la coloración azulada de la piel o cianosis) y pronto empezó a observar patrones regulares de presentación clínica. Comprobó que las cardiopatías se repetían y que malformaciones similares causaban alteraciones similares en la estructura cardiaca y en la circulación. Con estos datos fue a visitar a la Dra. Maude Abbott, en Montreal, que había estudiado las malformaciones congénitas del corazón durante más de treinta años. Con su ayuda aprendió a interpretar las precarias imágenes de rayos X, del fluoroscopio y las anomalías de los soplos cardiacos, asociando estos datos a una patología concreta. De nuevo en Baltimore continuó recopilando datos sobre los niños y fue forjando la idea de que éstos morían por una mala oxigenación de la sangre más que por un fallo del corazón, ya que muchos de los niños presentaban malformaciones en la arteria pulmonar o en el ventrículo derecho, o un agujero en el *septum* interventricular. En el año 1939, el Dr. Robert Gross realizó la primera operación para cerrar un *ductus arteriosus* abierto (frecuente malformación cardiaca no cianótica). Cuando la

Dra. Helen Taussig escuchó la noticia pensó que “si un cirujano puede cerrar un *ductus*, por qué no puede abrir un nuevo *ductus*... Esto ayudaría a los niños cianóticos”, ya que generaría una nueva vía de acceso a los pulmones para la sangre. Así que fue a buscar al Dr. Gross en Boston para sugerirle una intervención que ayudara a sus niños. Durante el encuentro él no mostró ningún interés, pues lo consideró una idea carente de sentido. Además, sentenció: “ya fue difícil cerrar un *ductus arteriosus* como para abrir uno nuevo”. Como ya le había sucedido anteriormente, el revés no hizo más que reafirmar sus intenciones. Al poco tiempo se trasladó al Hospital Johns Hopkins el Dr. Alfred Blalock, cirujano que había destacado por sus trabajos sobre el estado de *shock* que se produce cuando hay una gran pérdida de sangre. Ya en el hospital, el Dr. Blalock realizó varias operaciones para cerrar *ductus arteriosus* como las realizadas por el Dr. Gross. La Dra. Taussig, al observar su destreza, retó al Dr. Blalock: “Estoy sorprendida por las habilidades que ha demostrado, pero el gran día llegará cuando construya un *ductus* para los niños cianóticos, no cuando cierre uno en un chico que tiene un leve exceso de sangre yendo hacia sus pulmones”. El cirujano ya había creado un *ductus* en animales y aceptó el reto que le propuso la Dra. Taussig. El desarrollo de la técnica para generar un nuevo *ductus* correspondió al ayudante del Dr. Blalock, Vivien Thomas. De joven había empezado a estudiar Medicina, pero el *crack* de 1929 truncó sus aspiraciones ya que dilapidó sus ahorros. En su lugar, aceptó un puesto como ayudante del Dr. Blalock, quien al ver su gran habilidad como cirujano le proponía constantemente nuevos retos quirúrgicos. Para abordar el desarrollo de una nueva técnica quirúrgica debieron desarrollar un modelo de perro cianótico para luego generar un *ductus arteriosus* uniendo la arteria subclavia a la arteria pulmonar. Después de numerosos intentos y dos años de trabajo parecía que la técnica podía funcionar, aunque las incertidumbres eran numerosas y se debía esperar a probar la técnica en algún paciente. En otoño de 1944 la Dra. Taussig propuso al Dr. Blalock operar a la pequeña Eileen Saxon. La niña había nacido de forma prematura el 3 de agosto de 1943 en el mismo hospital.

A los cinco días de nacer su piel empezó a tomar un color azulado y su estado era preocupante. A los 4 meses pudo ir a su casa, pero la alegría duró poco porque a los 8 meses su estado era muy precario y antes de cumplir el año volvió a ingresar en el hospital. La salud de la pequeña era tan pobre que la Dra. Taussig y el Dr. Blalock decidieron probar la nueva técnica quirúrgica que debería permitir salvarle la vida, ya que sin ella la niña moriría en breve.

La mañana del 29 de noviembre de 1944 era la fecha esperada por la Dra. Taussig. La idea de mejorar la oxigenación de los niños azules mediante la generación de un *ductus arteriosus* había sido suya. Al principio los colegas la habían tachado de loca por idear tal terapia, pero como le había enseñado su padre, perseveró y depositó todas sus esperanzas en las manos del Dr. Blalock. La operación fue realizada con la ayuda de Vivien Thomas y la supervisión de la Dra. Taussig, además de otros médicos y cirujanos del hospital. Pese a que transcurrió sin mayores percances, la pequeña Eileen no empezó a mejorar hasta 15 días después de la operación, y a los dos meses su salud era tal que pudo marchar a su casa. Como la operación fue un éxito, la Dra. Taussig y el Dr. Blalock empezaron a realizar la técnica en varios niños cianóticos. En mayo de 1945 publicaron un artículo en el *Journal of the American Medical Association* explicando el procedimiento y los resultados de los primeros niños operados con la nueva técnica, que pasó a denominarse derivación Blalock-Taussig (*Blalock-Taussig shunt*). La noticia corrió como la pólvora, tanto entre los profesionales como a través de la radio y la televisión, ya que representaba un alivio muy sustancial para miles de niños en todo el mundo y, aún más importante, el nacimiento de la cirugía cardíaca de las cardiopatías congénitas cianóticas, que hasta la fecha se concebía como una tarea inabordable. La repercusión hizo que a la pequeña clínica de la Dra. Taussig empezaran a llegar niños de cualquier lugar, con o sin cita previa, así como médicos interesados en aprender la nueva técnica. La noticia también llegó a los grupos de la experimentación en animales. Esto la hizo lidiar legalmente. La importancia de su hallazgo y la pasión que tenía por los animales le permitieron con-

vencer a las autoridades de la necesidad de investigar en animales para poder avanzar en las nuevas terapias quirúrgicas.

Los médicos que querían aprender la nueva técnica desarrollada solían trabajar durante dos años en la clínica. Durante ese tiempo aprendían todo lo necesario para poder exportar el conocimiento a otros hospitales, y además, en la mayoría de los casos se producía un especial vínculo entre el aprendiz y la Dra. Taussig. Éste era tal que una vez al año se reunían la mayoría de ellos, los llamados Caballeros Leales a Taussig (*Loyal Knights of Taussig*), en la casa que tenía la Dra. Taussig en Cape Cod.

En la reunión de 1962, el Dr. Alois Beuren, de Göttingen (Alemania), informó a Taussig de que en su país había una epidemia de focomelia (ausencia de los segmentos medio y proximal de las extremidades, de manera que las manos o los pies se insertan en la cintura escapular o pelviana, como las focas, y de ahí el nombre, del griego *phýki* [foca] y *melos* [extremidad]). El agente causal era desconocido, pero se apuntaba que podía deberse a la administración de talidomida durante el embarazo. Como siempre había mostrado interés por las malformaciones congénitas y la sombra de un efecto teratógeno se cernía sobre el caso, la Dra. Taussig decidió trasladarse a Europa y visitar durante seis semanas los principales centros médicos de Alemania e Inglaterra. Cuando regresó a Estados Unidos estaba plenamente convencida de que la talidomida había sido la causa. Desplegó todas sus influencias para que el gobierno tomara medidas, mostrando imágenes de los niños afectados que le había proporcionado W. Lenz, de Hamburgo, y otros colegas. Las medidas tuvieron éxito y se suprimió el uso del fármaco en las embarazadas, y además se empezó a exigir que los nuevos fármacos fueran evaluados en cuanto a su teratogenia antes de ser utilizados por el público. El caso de la talidomida implicó a la Dra. Taussig en otro tema polémico: el derecho de las mujeres a abortar en determinadas situaciones. Durante mucho tiempo creyó que las leyes al respecto eran arcaicas e injustas; para alguien que conocía los problemas de criar a un niño con malformaciones cardíacas no existen justificaciones legales

ni morales para que una madre dé a luz un niño del que se conoce que sufre una malformación. La Dra. Taussig estaba convencida de que el aborto de un embrión defectivo era equivalente al aborto de una tragedia. Se implicó en varios casos de mujeres que querían abortar (como Sherry Finkbine, que tomó talidomida mientras estaba embarazada), pero en este caso no consiguió convencer a las autoridades ni a los grupos religiosos que, según ella, “defienden que la vida es sagrada desde la misma concepción, pero una vez el niño ha nacido se olvidan de él hasta el momento de su muerte, cuando lo absuelven de sus pecados”.

El trabajo de la Dra. Taussig no se limitó a las tareas asistenciales. También tuvo una importante carrera académica. Entre los años 1930 y 1946 fue instructora de pediatría. Posteriormente ejerció como profesora asociada de pediatría, entre 1946 y 1959. La discriminación que sufrió a lo largo de su vida también la padeció en su faceta académica, ya que no fue hasta los 61 años de edad cuando consiguió la plaza de profesora de pediatría (1959-1963). De hecho, fue la primera mujer que consiguió este tipo de plaza en la Johns Hopkins Medical School. Aunque la Johns Hopkins admitía mujeres, tardó en promover a su joven cardióloga. Durante 16 años fue una mera instructora, y cuando fue contratada como profesora titular ya era reconocida internacionalmente. La plaza de profesora la consiguió de manera repentina, ya que la Johns Hopkins Medical School quiso que la Dra. Taussig obtuviera su plaza antes de que la prestigiosa Universidad de Harvard la nombrara doctora *honoris causa*. El prestigio de su centro hubiera estado en duda si no hubiera promovido a una celebridad de reconocimiento internacional.

Recibió múltiples títulos honoríficos de centros de todo el mundo (en 1951 por la Columbia University, en 1960 por la Göttingen University, en 1966 por la University of Massachusetts, entre otros). Finalmente disfrutó de la plaza de profesora emérita de la Johns Hopkins Medical School entre los años 1963 y 1986.

Además de su carrera académica, la Dra. Taussig recibió multitud de premios y nombramientos en reconocimiento a su trabajo. Uno de

los primeros que recibió fue el premio del Women's National Press Club, en 1947. En ese mismo año fue nombrada Chevalier de la Legion d'Honneur de Francia, en 1954 recibió el Lasker Award, en 1957 el American Heart Association Award of Merit, en 1960 el American College of Cardiology Honorary Fellowship, en 1963 el American Heart Association Gold Heart Award, en 1964 y de manos del presidente de su país la Medal of Freedom of the United States (máxima distinción que se puede otorgar a un civil), y en 1965 fue nombrada presidenta de la American Heart Association (la primera mujer en serlo).

En el año 1963 se jubiló. En realidad fue una jubilación burocrática, ya que continuó analizando los casos médicos que había tratado durante su carrera, continuó dando conferencias y clases, y dirigiendo diferentes organizaciones. Durante su retiro publicó la mayoría de sus artículos y además inició una nueva investigación que aglutinaba algunas de sus pasiones y convicciones. A finales de los años 1970 se trasladó a Pennsylvania, donde con la ayuda de ornitólogos de diferentes lugares del país analizó las malformaciones cardíacas que presentaban los pájaros. El estudio le permitió observar cómo muchas de las malformaciones descritas en sus pacientes también se encontraban en los pájaros, y planteó el origen genético de dichas malformaciones ya que eran comunes en organismos tan distantes como aves y mamíferos.

Murió atropellada por un vehículo el 21 de mayo de 1986 a la edad de 87 años, cuando volvía de acompañar a sus compañeros de retiro para que votaran en las elecciones primarias.

Los avances en cardiología pediátrica y cirugía cardíaca que siguieron a la primera operación de los “niños azules” no son nada despreciables. La idea de la Dra. Taussig y el Dr. Blalock fue la chispa que inició una nueva era en la Medicina. Hace 50 años era impensable imaginar los avances de que disponemos, como el trasplante cardíaco o las operaciones *in utero*. La perseverancia fue una de las principales características de una mujer extremadamente humana que antepuso el interés de mejorar la calidad de vida de sus pacientes a otros objetivos más brillantes o

lucrativos. Helen Taussig fue probablemente la primera médico que, basándose en un razonamiento biológico coherente, introdujo una técnica terapéutica que permitió el alivio de miles de enfermos hasta entonces condenados a una muerte prematura. Esta metodología es la que se aplica actualmente: primero se analizan los agentes causales para luego poder diseñar el tratamiento. El hecho de que posteriormente la cirugía paliativa de las cardiopatías congénitas haya caído en desuso al introducirse técnicas correctoras más eficaces no empaña en absoluto el gigantesco avance conceptual que logró una persona que, por otra parte, debió luchar en su vida contra dificultades personales y sociales considerables.

Bibliografía

- McNamara DG, Manning JA, Engle MA, Whittemore R, Neill CA, Ferencz C. Helen Brooke Taussig: 1898 to 1986. *J Am Col Cardiol.* 1987;10:662-71.
- National Library of Medicine. Changing the face of medicine. http://www.nlm.nih.gov/changingthefaceofmedicine/physicians/biography_316.html
- Nuland SB. *Doctors, the Biography of Medicine.* New York: Vintage Books, 1989.
- Presidential Medal of Freedom Recipient Helen B. Taussig. <http://www.medaloffreedom.com/HelenTaussig.htm>
- Taussig H. Evolutionary origin of cardiac malformations. *J Am Col Cardiol.* 1988;12: 1079-86.
- Taussig H, Baldwin J. *To heal the heart of a child.* New York: Walker and Company, 1992.

Rosalyn Yalow

Neus Cols Coll

Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona

“Tenemos que creer en nosotras mismas o nadie más lo hará... Tenemos el compromiso de hacer más fácil el camino para las mujeres que vendrán detrás. El mundo no puede permitirse perder el talento de la mitad de la población, si queremos resolver los problemas que nos acechan.”

Rosalyn Yalow
(discurso en el banquete Nobel, 10 de diciembre de 1977)

Una de las tradiciones de la semana Nobel es que un estudiante recorra el *hall* para recibir y conducir al orador hasta el podio. El joven estudiante había recibido un esquema con la distribución de los invitados en la mesa y hacia allí se dirigió, con su uniforme y sombrero blanco, para dar escolta al Dr. Yalow, pero tomó el camino equivocado y se situó al lado de Aaron Yalow, el marido de Rosalyn Yalow. Había dos Dr. Yalow en la lista que le habían entregado y él no dudó en suponer que el laureado era el hombre. Rosalyn Yalow se levantó mientras el joven, ruborizado y humillado, anduvo solo por el lado opuesto de la mesa. Cuando Rosalyn Yalow llegó al final de la mesa se detuvo y esperó a que el estudiante llegara a su altura, le tomó de la mano y le susurró algo al oído que le hizo recuperar su humor y su orgullo. Después ella lo acompañó hasta el podio y pronunció su discurso.

Rosalyn Yalow desarrolló en 1959, junto con Solomon Berson, la técnica del radioinmunoensayo (RIA), por lo que obtuvo el Premio Nobel en Medicina y Fisiología en 1977. Lo hubiera podido ganar antes, pero la muerte de Berson en 1972 hizo que no prosperara la propuesta. Para el comité, Berson era el “cerebro” y Yalow el “músculo”. Después de la muerte de Berson, Yalow continuó su trabajo sobre metabolismo hormonal y hormonas peptídicas, y finalmente obtuvo el Nobel. Tuvo que hacer dos grandes aportaciones a la ciencia para ser reconocida por una de ellas.

Rosalyn Sussman Yalow nació el 19 de julio de 1921 en Nueva York, segunda hija de una familia de clase trabajadora, judía y con estudios elementales, pero que no dudaron en ningún momento en proporcionar una buena educación a sus dos hijos. La madre de Rosalyn, Clara Zipper, era de origen alemán, y su padre, Simon Sussman, había nacido en Nueva York, aunque de familia de emigrantes rusos.

Ya de pequeña Rosalyn demostró ser una niña brillante, decidida y obstinada. Con el paso de los años, su madre siempre le decía que era una suerte que hubiera decidido hacer cosas aceptables, pues de lo contrario nadie hubiera podido apartarla de su camino. Con la gran depresión de 1929 la vida se volvió más dura y, aunque no pasaron hambre, el dinero era escaso. Su madre se puso a trabajar en casa cosiendo, Rosalyn la ayudaba y probablemente entonces aprendió a resistir, superar los problemas y centrarse en el trabajo.

Rosalyn era una lectora precoz; empezó a leer incluso antes de ir al jardín de infancia, pues iba con su hermano mayor a la biblioteca cada semana y cambiaban los libros leídos por otros nuevos. Antes de empezar la enseñanza superior estaba fascinada por las matemáticas. Más tarde, un excelente profesor, Mr. Mondzak, despertó su interés por la química, que luego derivó hacia la física en el Hunter College.

A finales de los años 1930, la publicación de la biografía de Marie Curie, escrita por su hija Eva Curie, y la asistencia a una conferencia de Enrico Fermi sobre la fisión nuclear, despertaron su interés por los radioisótopos. Así pues, decidió licenciarse en Física aunque su familia opinaba que, para una mujer, la profesión de maestra era más indicada. Era una estudiante excepcionalmente brillante y sus profesores del Hunter College reconocieron su talento y la animaron a seguir estudiando. Se graduó con sobresaliente *cum laude* en enero de 1941.

Uno de sus profesores, Jerrold Zacharias, le consiguió un trabajo a tiempo parcial como secretaria del Dr. Rudolf Schoenheimer, ilustre bioquímico en la Facultad de Medicina de la Universidad Columbia. Este trabajo se suponía que le permitiría acceder a los cursos de la carrera por la puerta trasera, pero tenía que comprometerse a estudiar taquigrafía. Evidentemente Rosalyn accedió, pues estaba dispuesta a hacer cualquier cosa por una carrera científica, pero no finalizó el curso de taquigrafía porque a mediados de febrero fue admitida en la Universidad de Illinois y le ofrecieron una plaza de profesora ayudante. El primer día en la Facultad de Ingenieros descubrió que era la única mujer entre 400 alumnos. En Illinois no estaban seguros de si habían otorgado el título de doctor en Física a otra mujer, quizás antes de la Primera Guerra Mundial, le dijeron, pero estaban seguros de que desde entonces no.

Durante su estancia en Illinois cursó 22 asignaturas y realizó su tesis doctoral, obtuvo 21 A (equivalente a sobresaliente) en las diversas asignaturas y una A- (sobresaliente igualmente) en el curso de laboratorio de electrodinámica. El director del Departamento de Física la llamó a su despacho, le dijo que era una buena estudiante, pero que aquella A- confirmaba que las mujeres no estaban capacitadas para el trabajo en el laboratorio. No dijo nada, pues un estudiante no discutía con el Jefe del Departamento, pero ella consideraba que había realizado un buen trabajo, había finalizado seis meses antes que todos sus compañeros y con un expediente excelente.

Rosalyn Sussman conoció a Aaron Yalow el primer día de su llegada a la Universidad de Illinois, el 20 de septiembre de 1941. En aquella

época los judíos sólo se relacionaban con judíos. Aaron era el único judío elegible del Departamento, así que estudiaron juntos y se casaron en 1943. Los padres de Aaron provenían de familias judías muy ortodoxas; su padre era rabino y, aunque él no llegó a serlo, el centro de su vida fue la sinagoga y la religión su pasión. Al principio a Rosalyn le costó aceptar la gran dedicación de Aaron a la religión: era difícil ir a comer fuera, no había restaurantes *kosher* y Aaron dedicaba la noche del viernes y el sábado a un estricto seguimiento del Sabbath. Para Aaron fue un amor a primera vista y así siguió más de 50 años. Hasta el día de su muerte ayudó a Rosalyn en todo lo que pudo, le dio su apoyo incondicional, la introdujo en el campo donde ella sobresaldría, la animó, fue su principal admirador y gozó con su inteligencia y sus logros. Rosalyn fue una heroína para él.

Rosalyn estaba preparada para trabajar los siete días de la semana, incluso por las noches, y ella veía la ortodoxia como una limitación profesional, ya que de todos los judíos prominentes en física ninguno era ortodoxo. En cierto modo hicieron un pacto: ella mantendría un hogar *kosher* y lo respaldaría en sus creencias y compromisos religiosos, sería una mujer judía ejemplar; Aaron, por su parte, no pediría nada que obstaculizara su trabajo y su carrera. Quizás Rosalyn hizo un esfuerzo mayor para adaptarse a las creencias de su marido, pero si ella iba algún sábado a trabajar al laboratorio o si rompía el Sabbath conduciendo no era nunca motivo de discusión, aunque no debió ser fácil para Aaron. Rosalyn siempre consideró el matrimonio y la familia elementos esenciales en la vida de una mujer, y diseñó una vida que le permitiera compatibilizar trabajo y familia. Tuvo dos hijos, Benjamin en 1952 y Elanna dos años más tarde, justo en el periodo más importante de su carrera y el de mayor trabajo. Los crió con la ayuda de una niñera y de su madre, que iba a casa a diario. Vivía a dos kilómetros escasos del laboratorio y en caso de necesidad podía acudir rápidamente. Rosalyn ha estado siempre convencida de que sus hijos no pagaron ningún precio por las exigencias de su carrera científica.

Después de doctorarse en 1945 volvió a Nueva York para trabajar como ingeniero ayu-

dante en el laboratorio federal de telecomunicaciones IT&T. Todos sus compañeros eran judíos, la mayoría franceses, que habían huido a tiempo de Europa, y aunque ella era la única mujer científica nunca se sintió presionada ni discriminada. Al finalizar la guerra, los hombres volvieron y empezaron a buscar trabajo. En IT&T pusieron a un hombre en el puesto de Rosalyn. No es que la quisieran despedir, es que no había lugar para ella en la organización. Decidió que no quería desarrollar su carrera en la industria y encontró un trabajo como profesora ayudante de física en el Hunter College. No era donde ella quería estar, pero se dedicó en cuerpo y alma y llegó a ser una profesora extraordinaria. Transmitió su pasión por la física a muchas de sus alumnas durante los pocos años que estuvo enseñando, y una de ellas fue Mildred Dresselhaus, que fue profesora de física en el MIT y presidenta de la American Physical Society y de la American Association for the Advancement of Science.

En 1946 Aaron empezó a trabajar en el Hospital Montefiore y vio que había una oportunidad para Rosalyn. Le sugirió que hablara con Edith Quimby, de la Facultad de Medicina de la Universidad Columbia, para aprender las bases de la aplicación de radioisótopos en biomedicina.

En 1947, poco tiempo después de que Rosalyn empezara como aprendiz no oficial en la Columbia, Bernard Roswit, jefe del Servicio de Radioterapia del Hospital de Veteranos del Bronx, llamó a Gioacchino Failla, jefe de Quimby, para comunicarle que se iba a crear un servicio de radioisótopos clínico. Failla le indicó que no podrían hacer nada mejor que contratar a una brillante física nuclear llamada Rosalyn Yalow. A finales de los años 1940, a los americanos todo les parecía poco para los veteranos que volvían de la guerra. Los hospitales de veteranos se transformaron en modernos centros donde se enseñaba e investigaba. Así pues, Rosalyn empezó a trabajar como consultora en la unidad de radioisótopos del hospital.

En 1949 tenía su propio laboratorio, había publicado una docena de artículos sobre la circulación sanguínea en el músculo y la piel, así como sobre la función tiroidea. Era un buen principio, pero se dio cuenta de que le faltaba algo, quería tener otro punto de vista que lo comple-

mentara, una aproximación más médica. Fue a ver al Dr. Bernard Straus, jefe de Medicina del Hospital de Veteranos. Éste se había fijado en la joven física, que en su afán por entender biología y medicina había asistido a conferencias clínicas y había asimilado los conceptos e ideas con una rapidez y seguridad fuera de lo común. Straus le habló sobre un médico joven que, aunque no tenía ninguna experiencia en investigación, era el alumno más brillante que jamás había tenido. “Puede ser difícil, es rápido e impaciente, pero es excepcional.” Su nombre era Solomon Berson.

Ambos quedaron impresionados en su primer encuentro y a partir de aquel momento trabajaron juntos, formando un equipo mágico, “Sol y Ros”, brillantes, rápidos, y surgían nuevas ideas constantemente. También es verdad que eran muy competitivos, reacios a colaborar con otros grupos y duros e implacables en sus críticas.

Su primer artículo fue publicado en *Science*, en julio de 1951: *The use of K42-tagged erythrocytes in blood volume determinations*. Ella era la primera autora (en medicina el primer autor es el *senior* del grupo), aunque Berson fue considerado el jefe desde el principio. Ellos creyeron que la autoría se determinaría en función de la contribución real de cada uno de ellos, más que por la categoría, y cumplieron este principio.

Posteriormente desarrollaron un método sencillo y rápido para evaluar la actividad de la glándula tiroidea basado en la determinación de la captación por ésta de ^{131}I administrado por vía intravenosa. Cuando su artículo fue publicado en *The Journal of Clinical Investigation* inmediatamente se reconoció su brillante concepción y el sofisticado análisis matemático. F.R. Keating, eminente especialista en tiroides, felicitó a Berson por el trabajo, pero no mencionó a Yalow en su nota. A pesar de ello, estaban entusiasmados y continuaron trabajando en el campo de las hormonas tiroideas y el metabolismo de la albúmina, para describir las alteraciones que tenían lugar en las proteínas marcadas con isótopos radiactivos, aunque su atención se había dirigido ya hacia la insulina.

Berson había completado su residencia en medicina interna, pero no tenía una formación especial en endocrinología. El conocimiento de Yalow sobre diabetes e insulina se limitaba al

hecho de que su marido Aaron era diabético desde el año 1932 y seguía vivo gracias a la disponibilidad de insulina desde hacía unos años.

El desarrollo del RIA no era la finalidad del trabajo de Yalow y Berson, sino que apareció como resultado de sus investigaciones sobre el metabolismo de la insulina en pacientes con diabetes de tipo 2.

En 1952, Arthur Mirsky había propuesto que la causa de la diabetes de tipo 2 era una rápida degradación de la insulina más que su deficiencia. Yalow y Berson querían comprobar la hipótesis de Mirsky. Sus anteriores trabajos con albúmina, yodo y tiroxina los habían preparado para los estudios de las hormonas circulantes con yodo radiactivo.

En su primer estudio sobre el metabolismo de la insulina en humanos, inyectaron insulina marcada con ^{131}I a un grupo de individuos control que no habían sido tratados previamente con insulina y a un grupo de individuos que habían recibido inyecciones de insulina durante varios meses o años.

El grupo control estaba compuesto por voluntarios sanos, pacientes hospitalizados no diabéticos y diabéticos tipo 2 no tratados. Entre los individuos del estudio había 15 pacientes diabéticos que habían recibido tratamientos con insulina desde 3 meses a 17 años y un paciente esquizofrénico que había recibido un tratamiento de *shock* con insulina durante 6 semanas. Les suministraron varias dosis de insulina- ^{131}I por vía intravenosa y posteriormente recogieron muestras de orina y sangre. Realizaron análisis de radiactividad en orina, plasma y eritrocitos. No les era posible medir directamente la radiactividad en las muestras de sangre, ya que la insulina radiactiva era metabolizada y el ^{131}I retornaba al plasma. Así pues, utilizaron ácido tricloroacético (TCA) para precipitar las proteínas del plasma y poder separar la insulina- ^{131}I del ^{131}I libre que permanecía en solución.

Cuando Yalow y Berson analizaron sus datos observaron que la tasa de desaparición de la insulina del plasma no dependía de si el paciente era o no diabético, sino de si había sido tratado previamente con insulina. La insulina era metabolizada rápidamente en los individuos sanos y en los diabéticos que no habían sido tra-

tados con insulina. En las personas tratadas con insulina, ésta desaparecía más lentamente del plasma, incluso en el caso del uso de insulina para el tratamiento de la esquizofrenia.

Habían demostrado que la hipótesis de Mirsky era errónea, pero estaban intrigados con sus resultados. ¿Por qué la insulina desaparecía más lentamente en los pacientes tratados con insulina aunque el tratamiento sólo hubiera durado unas semanas? Sospecharon que la insulina marcada estaba unida a anticuerpos que habrían aparecido en respuesta a la administración de insulina exógena. Las técnicas inmunológicas convencionales no les permitían detectar los anticuerpos, ya que como ellos suponían estaban presentes en muy baja concentración.

Para intentar resolver el problema idearon un método al que llamaron cromatoelectroforesis: separaban las proteínas plasmáticas mediante electroforesis en una tira de papel de celulosa, posteriormente la secaban y cuantificaban la radiactividad presente. Observaron que la radiactividad en el plasma de los pacientes que habían sido tratados con insulina no quedaba en la zona de aplicación de la muestra, tal como sucedía con la insulina “libre”, sino que se desplazaba a lo largo de la tira de papel junto con la gammaglobulina.

La siguiente pregunta fue si la gammaglobulina podría ser un anticuerpo. Si éste era el caso, tenían que reconsiderar uno de los principios de la inmunología clásica. Revisaron uno de los pacientes que había recibido insulina durante unas semanas al inicio del estudio y que había seguido recibiendo insulina durante todo ese tiempo. En los análisis posteriores observaron que la insulina- ^{131}I migraba en la electroforesis junto con las gammaglobulinas. Confirmaron sus hipótesis mediante experimentos de ultracentrifugación, en los cuales la insulina radiactiva del suero de los pacientes tratados sedimentaba con las globulinas, mientras que en los sujetos control sedimentaba más lentamente que la albúmina. Estaban seguros: era un anticuerpo. Esto demostraba que los pacientes tratados repetidamente con insulina de vaca o de cerdo desarrollaban anticuerpos contra la insulina. En 1955 se creía que únicamente las proteínas de gran tamaño podían ser antigénicas,

pero ya se había sugerido en algunas ocasiones anteriores que la insulina podía estimular una respuesta antigénica. Yalow y Berson lo citaron en su artículo *Insulin-¹³¹I metabolism in human subjects: Demonstration of insulin transporting antibody in the circulation of insulin treated subjects*, y fue la primera vez que se demostró que una proteína de pequeño tamaño podía estimular una respuesta inmunitaria. La comunidad científica, al igual que otras comunidades, es conservadora, un poco dogmática y reacia a los cambios. El artículo fue rechazado por *Science* y por *The Journal of Clinical Investigation*. Los evaluadores, editores e inmunólogos, no permitieron que la globulina unida a la insulina se definiera como anticuerpo. Finalmente se llegó a un compromiso con los editores de la revista *The Journal of Clinical Investigation*: el artículo fue publicado con la condición de suprimir el término “anticuerpo” del título, pero pudieron mantenerlo en el texto. Aunque la polémica retrasó sólo unos meses la publicación del artículo, a Yalow y Berson les enojó y decepcionó todo el proceso.

Cuando Rosalyn Yalow recogió el premio Nobel en 1977, incluyó en su discurso una copia de la carta de rechazo. Poco tiempo después, una joven solicitó a un conocido de Rosalyn que intercediera para que no se siguiera reclamando la atención sobre la decisión de su padre sobre el artículo. Yalow no volvió a mencionarlo en público nunca más.

Poco tiempo después sus observaciones fueron confirmadas por otros autores, y la misma revista publicó su artículo *Ethanol fractionation of plasma and electrophoretic identification of insulin binding antibody*. La presencia de la palabra “anticuerpo” en el título era un triunfo, una señal de que sus descubrimientos eran aceptados incluso por los más dogmáticos.

En el polémico artículo ya detallaban cómo la unión de la insulina-¹³¹I a cantidades determinadas de anticuerpo era una función cuantitativa dependiente de la cantidad de insulina sin marcar presente en la muestra. Finalmente, desarrollaron los conceptos teóricos del RIA para cuantificar la insulina circulante. En 1959, en el *Assay of plasma insulin in human subjects by immunological methods*, en *Nature*, detallaban cómo

habían estimado la insulina humana en muestras sangre.

La base del RIA es sencilla: la concentración de una molécula (antígeno) puede determinarse comparando su efecto inhibitor sobre la unión del antígeno (marcado radiactivamente) con el anticuerpo, con el efecto inhibitor de estándares conocidos. Es decir, si a un tubo se añade anticuerpo antiinsulina e insulina marcada, toda la insulina se unirá al anticuerpo, pero si se repite la misma operación añadiendo insulina no marcada quedará insulina marcada que no se unirá al anticuerpo, porque algunas moléculas de anticuerpo estarán ocupadas por la insulina no marcada. Es decir, la cantidad de insulina marcada libre es directamente proporcional a la cantidad de insulina no marcada que se ha añadido al tubo.

El RIA permitió el análisis de compuestos biológicos que antes eran muy difíciles o imposibles de determinar. La sensibilidad del RIA es extraordinaria: permite detectar en plasma concentraciones de hormonas peptídicas del orden de 10^{-10} a 10^{-12} M, y además tiene la gran especificidad de las reacciones inmunológicas. Su utilización permitió una mayor precisión en el diagnóstico de enfermedades que se caracterizaban por un exceso o una deficiencia hormonal. Proporcionó toda la información que se conoce actualmente sobre la regulación de la secreción hormonal y las interacciones de hormonas.

En la década de 1960, la técnica del RIA fue la principal herramienta en los laboratorios endocrinológicos y posteriormente se extendió a la investigación en medicina nuclear y a los laboratorios clínicos. Aunque se han descrito variaciones sobre el ensayo competitivo, el RIA se mantiene como el método a utilizar y probablemente se mantendrá siempre que se requiera una gran sensibilidad.

Yalow y Berson nunca quisieron patentar su método, aunque mucha gente se lo sugirió. Para ellos patentar era privar a la gente de los descubrimientos con el fin de ganar dinero. Querían que todo el mundo pudiera utilizar el RIA. La sencillez y la facilidad con que los reactivos pueden obtenerse permitieron su uso incluso en países subdesarrollados.

La aplicación del RIA a un amplio espectro de áreas científicas sedujo a la comunidad científica.

De pronto, científicos de todo el mundo querían ir al Hospital de Veteranos a aprender la nueva técnica, permanecían semanas o meses y volvían a sus países con los secretos del RIA. El resultado fue un crecimiento exponencial en todos los campos de las ciencias biomédicas.

En 1968 Solomon Berson abandonó el Hospital de Veteranos, al aceptar el cargo de director del Departamento de Medicina en la Facultad de Medicina Mount Sinai. Rosalyn estuvo en contra y se negó a trasladar el laboratorio. Temía que habría distracciones, políticas internas, que sería marginada y presionada para colaborar con otros equipos mientras Berson gestionaba el departamento. Durante un tiempo Berson intentó ir a trabajar por la noche al laboratorio, pero tal como había vaticinado Rosalyn, el trabajo de Mount Sinai lo acabó absorbiendo y no podía dedicarse a la ciencia. En abril de 1972, Berson fue encontrado muerto en una habitación de un hotel de Atlantic City, por un infarto.

Poco antes de la muerte de Berson se barajaron sus nombres para el Nobel, y aunque todos los que colaboraron con ellos confirmaban que ambos participaban de manera idéntica, tras su muerte sus nombres fueron retirados de la candidatura. Alfred Nobel estipuló que nadie podría recibir el premio póstumamente. Yalow y Berson eran un equipo, y de repente, sin Berson, el sueño del Nobel se había desvanecido.

La desaparición de Berson fue el momento más bajo, personal y profesionalmente, para Rosalyn. Pensó en cursar la carrera de Medicina, pero abandonó pronto la idea y decidió continuar

haciendo lo que la apasionaba. Parecía como si tuviera que empezar de cero. Ella había introducido a Berson en la ciencia, y mientras él estuvo vivo su coautoría nunca fue cuestionada, pero después de su muerte tuvo que demostrar que era mucho más que una técnica de laboratorio. Continuó su trabajo sobre el metabolismo y la función hormonal. En 1975 fue elegida miembro de la National Academy of Sciences y en 1976 fue la primera mujer en recibir el Albert Lasker Basic Medical Science Award, que se suele considerar un premio precursor del Nobel, como así fue.

En 1991 se jubiló del Laboratorio Solomon A. Berson del Hospital de Veteranos del Bronx. Sigue viva y probablemente en la misma casa de Tibbet Avenue, en el Bronx.

*Si tuviera que escribir sobre mi vida,
sólo ocuparía una página.*

Rosalyn Yalow (1996)

Bibliografía

- Friedman, A. Remembrance: the Berson and Yalow saga. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2002;87:1925-8.
- Kahn R, Roth JC. Berson, Yalow, and the JCI: the agony and the ecstasy. *J Clin Invest.* 2004;114:1051-4.
- Straus E. Rosalyn Yalow. Her life and work in medicine. Cambridge, Massachusetts: Helix Books, 1999.
- Straus, E. Gastrointestinal hormones. *Mount Sinai J Med.* 2000;67:54-7.
- Yalow RS. Radioimmunoassay: A probe for fine structure of biological systems. Nobel Lecture, 1977.

CUADERNOS DE LA FUNDACIÓN DR. ANTONIO ESTEVE

1. Guardiola E, Baños JE. Eponímia mèdica catalana. Quaderns de la Fundació Dr. Antoni Esteve, Nº 1. Barcelona: Prous Science; 2003.
2. Debates sobre periodismo científico. A propósito de la secuenciación del genoma humano: interacción de ciencia y periodismo. Cuadernos de la Fundación Dr. Antonio Esteve, Nº 2. Barcelona: Prous Science; 2004.
3. Palomo L, Pastor R, coord. Terapias no farmacológicas en atención primaria. Cuadernos de la Fundación Dr. Antonio Esteve, Nº 3. Barcelona: Prous Science; 2004.
4. Debates sobre periodismo científico. En torno a la cobertura científica del SARS. Cuadernos de la Fundación Dr. Antonio Esteve, Nº 4. Barcelona: Prous Science; 2006.
5. Cantillon P, Hutchinson L, Wood D, coord. Aprendizaje y docencia en medicina. Traducción al español de una serie publicada en el *British Medical Journal*. Cuadernos de la Fundación Dr. Antonio Esteve, Nº 5. Barcelona: Prous Science; 2006.
6. Bertomeu Sánchez JR, Nieto-Galán A, coord. Entre la ciencia y el crimen: Mateu Orfila y la toxicología en el siglo XIX. Cuadernos de la Fundación Dr. Antonio Esteve, Nº 6. Barcelona: Prous Science; 2006.
7. De Semir V, Morales P, coord. Jornada sobre periodismo biomédico. Cuadernos de la Fundación Dr. Antonio Esteve, Nº 7. Barcelona: Prous Science; 2006.
8. Blanch LI, Gómez de la Cámara A, coord. Jornada sobre investigación en el ámbito clínico. Cuadernos de la Fundación Dr. Antonio Esteve, Nº 8. Barcelona: Prous Science; 2006.
9. Mabrouki K, Bosch F, coord. Redacción científica en biomedicina: Lo que hay que saber. Cuadernos de la Fundación Dr. Antonio Esteve, Nº 9. Barcelona: Prous Science; 2007.
10. Algorta J, Loza M, Luque A, coord. Reflexiones sobre la formación en investigación y desarrollo de medicamentos. Cuadernos de la Fundación Dr. Antonio Esteve, Nº 10. Barcelona: Prous Science; 2007.
11. La ciencia en los medios de comunicación. 25 años de contribuciones de Vladimir de Semir. Cuadernos de la Fundación Dr. Antonio Esteve, Nº 11. Barcelona: Fundación Dr. Antonio Esteve; 2007.
12. Debates sobre periodismo científico. Expectativas y desencantos acerca de la clonación terapéutica. Cuadernos de la Fundación Dr. Antonio Esteve, Nº 12. Barcelona: Fundación Dr. Antonio Esteve; 2007.

